

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 152.

L'ÉTAT ACTUEL
DE
L'ARSÉNOBENZOTHÉRAPIE
DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

(Travail de la Clinique des maladies syphilitiques et cutanées de la Faculté
de Médecine de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 7 Avril 1933

PAR

Pierre-Jean-Jacques MEYSSAN

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à CADILLAC-SUR-GARONNE (Gironde), le 6 mars 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur.....	Président.
		CARLES, professeur.....	Juges
		AUBERTIN, agrégé.....	
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932-1933. — N° 152.

L'ÉTAT ACTUEL
DE
L'ARSÉNOBENZOTHÉRAPIE
DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

(Travail de la Clinique des maladies syphilitiques et cutanées de la Faculté
de Médecine de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 7 Avril 1933

PAR

Pierre-Jean-Jacques MEYSSAN

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

Né à CADILLAC-SUR-GARONNE (Gironde), le 6 mars 1906.

Examinateurs de la Thèse	{	MM. PETGES, professeur.....	Président.
		CARLES, professeur.....	Juges
		AUBERTIN, agrégé.....	
		JOULIA, agrégé.....	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

MM.		MM	
Clinique médicale.	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.	CARLES.	Clinique gynécologique.	GUYOT.
Clinique d'accouchements.	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale.	DELAUNAY.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	PORTMANN.
Chimie.	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Botanique et matière médicale.	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).
LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.		MM.	
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie.	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale.	N.	Obstétrique.	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie.	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE
Maladies mentales.	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie.	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.	GOLSE.
Accouchements.	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.			MM. CABANNES.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			GOURDON.
id.	Clinique dentaire		DELGUEL

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE PAUL MEYSSAN

*Ancien élève à l'Ecole du Service de santé militaire de Lyon,
Médecin auxiliaire,
Décoré de la Médaille militaire et de la Croix de guerre.*

MORT AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PERE — A MA MERE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA SOEUR — A MON BEAU-FRERE

Affectueusement.

A MES NEVEUX

En gage de ma tendresse.

A MON ONCLE — A MA TANTE — A MA COUSINE

A MA GRAND'TANTE

MADemoiselle ELISABETH MEYSSAN

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. MAILHE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ PETGES

*Chef de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
A la Faculté de Médecine de Bordeaux.*

En hommage de ma très vive sympathie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LE COULANT

*Ancien chef de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Bordeaux.*

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVERGEY
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPERIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GUYOT

*Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre correspondant de la Société de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre et de l'Ordre de Sainte-Anne de Russie,
Officier de l'Instruction publique.*

Il ne m'est pas permis d'oublier, mon
cher Maître, les marques d'intérêt et de
très grande bonté que vous m'avez témoi-
gnées en diverses circonstances, et je ne
sais comment, aujourd'hui, vous remer-
cier de votre bienveillance. Au maître
affectueux que vous avez toujours été
pour moi, je veux affirmer cependant ma
gratitude et mon respectueux attache-
ment.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. JOULIA

Qui a bien voulu s'intéresser à ce tra-
vail. En hommage de mes sentiments
reconnaissants.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETGES

*Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,*

Médecin des Hôpitaux,

Officier de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction publique.

MON CHER MAÎTRE,

Pendant un trop court séjour dans votre service, il m'a été donné d'apprécier la clarté de votre enseignement clinique et la belle libéralité de vos idées s'appuyant toujours sur le plus grand esprit de justice. Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, pour l'élaboration de laquelle vous m'avez prodigué les conseils les plus éclairés. Je vous prie de trouver dans ce travail, qui est le vôtre dans ce qu'il a de meilleur, l'hommage de ma respectueuse admiration.

« Sapience n'entre point en âme malivole, et science sans conscience n'est que ruine de l'âme. »

(RABELAIS.)

Dans leur aimable sagesse, nos parents et nos proches, peut-être même certains esprits que la malice habite, se sont un jour demandé si jamais nous serions médecin.

Nous étions alors rentré dans le siècle, où notre jeunesse nous avait fait, pour un temps..., égarer. Aux enseignements des traditions qui nous sont chères, et aux exemples de nos proches, nous devons d'en être sorti sauf, et d'avoir suivi le chemin qu'une main vigilante a voulu tracer pour nous.

Aujourd'hui, enfin, que le *dignus intrare* nous est officiellement conféré, notre pensée reconnaissante, et combien affectueuse, va vers celui-là même qui a souhaité nous voir venir après lui, pour le continuer dans cette tâche, avec le même admirable dévouement et la même dignité professionnelle qui ont consacré sa laborieuse carrière.

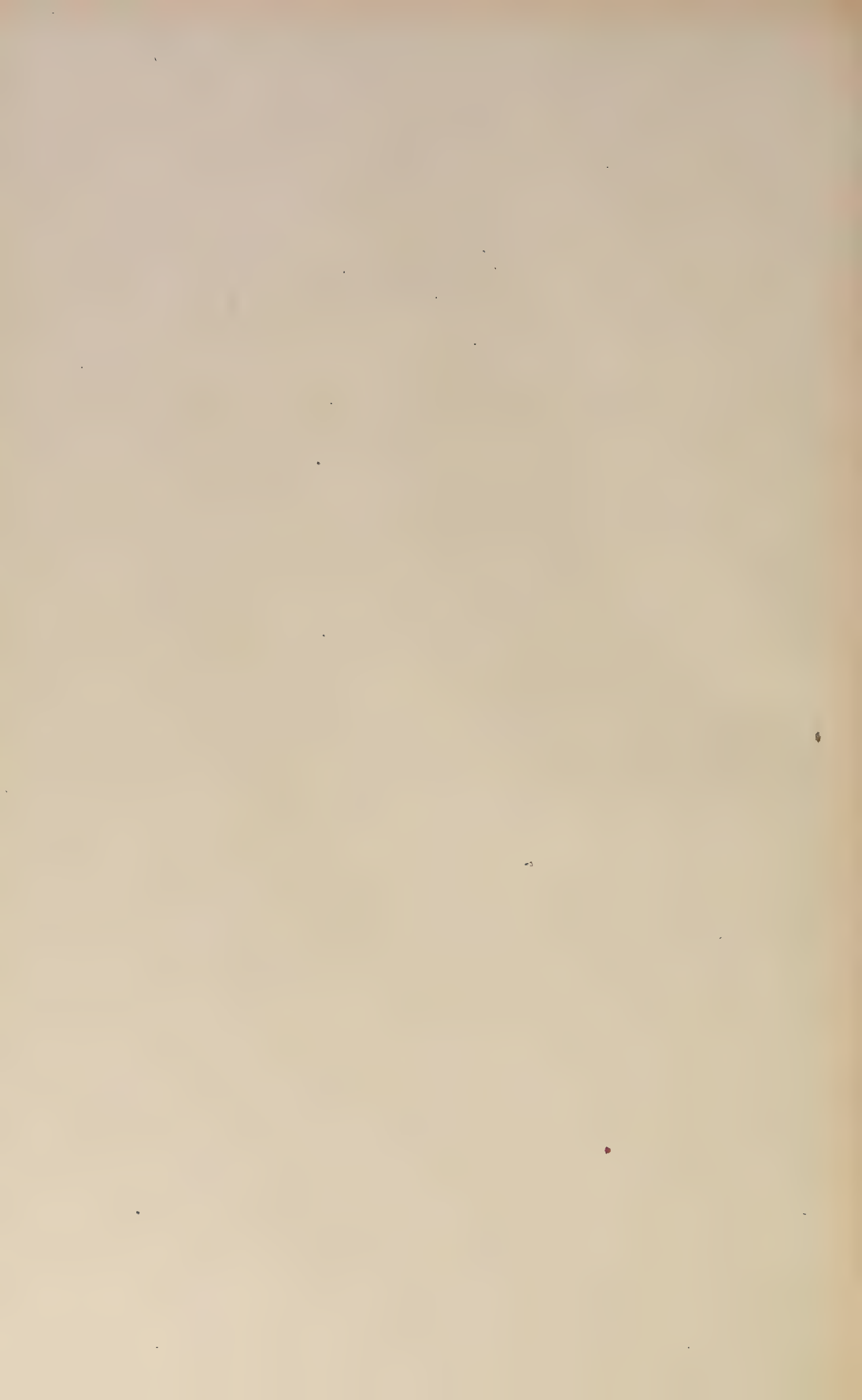
Puissions-nous, dans l'avenir, ne pas avoir à souffrir de la comparaison.

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions commencer notre tâche sans dire au Professeur Petges, qui a bien voulu mettre son nom à la tête de ce travail, combien nous lui sommes reconnaissant de nous l'avoir inspiré. Le stage que nous avons accompli comme externe dans son service a été pour nous des plus profitables, et compte parmi les meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiant. A son contact, nous avons puisé de grands exemples de dignité morale que nous nous appliquerons à mettre en pratique dans notre vie médicale à venir. Et il nous vient aujourd'hui le regret d'avoir été le trop médiocre élève d'un tel maître !

Que M. le Professeur agrégé Joulia, qui nous a conseillé avec tant de bienveillante sollicitude dans la marche à suivre de notre thèse, et qui nous a toujours réservé l'accueil le plus cordial, veuille bien trouver ici le témoignage de notre estime respectueuse.

A M. le Docteur André Petges, à M. le Docteur L. Le Coulant, chefs de clinique des maladies cutanées et syphilitiques à la Faculté, qui nous ont apporté leur précieux concours en nous facilitant notre travail, va, spontanément, notre gratitude.



L'ÉTAT ACTUEL
DE
L'ARSÉNOBENZOTHÉRAPIE
DANS
LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

INTRODUCTION

Depuis longtemps, les arsenicaux ont ouvert une voie féconde, tant au point de vue de la guérison rapide des accidents de la syphilis que des possibilités de stérilisation de la maladie. Cependant, depuis quelques années, en feuilletant les comptes rendus des sociétés savantes, on est frappé non seulement par le nombre sans cesse s'accroissant des accidents directs et immédiats liés à l'administration des arsénobenzènes, mais encore par leurs défaillances et leurs conséquences ultérieures assez néfastes sur l'organisme, se manifestant par des troubles hépatiques, des syphilis nerveuses précoces, des paralysies générales. Partout on les signale, à tel point que les syphiligraphes, inquiets, se sont demandé ce qu'il serait advenu si l'arsenal antisypilitique n'avait été pourvu du mercure et du bismuth.

Jusqu'à l'avènement des arsénobenzènes, le mercure était

le meilleur de tous les remèdes à apporter au mal vénérien. Depuis que l'arsenic a droit de cité, on a trop facilement pensé que l'action du mercure devenait très secondaire, parfois même accessoire, dans le traitement de la syphilis. Les coefficients d'activité actuellement attribués aux différents antisypilitiques : arsenic, 10; bismuth, 8; mercure, 6, semblent quelque peu faussés par le fait que l'on ne tient pas suffisamment compte des doses élevées auxquelles sont employés l'arsenic et le bismuth, alors que les doses de mercure administrées couramment sont comparativement beaucoup plus faibles. « A doses égales, dit le Professeur Petges, le mercure vaut l'arsenic et le bismuth, mais il est alors plus toxique. C'est, en dernière analyse, un problème de toxicité ».

En examinant les fiches de la clinique dermatologique et du dispensaire de prophylaxie antivénérienne du Professeur Petges, nous avons été surpris de voir monter, d'année en année, la courbe des malades tolérant mal l'arsenic, ou manifestant une résistance complète à ce médicament. Nous nous sommes proposé d'examiner ces faits de plus près et d'en faire le sujet de notre thèse, en nous demandant s'il ne conviendrait pas de pallier à cette défaillance par l'administration d'une médication aussi active, plus constante dans ses résultats, et moins dangereuse dans ses applications, dans la lutte contre le tréponème.

*
* *

Nous nous proposons d'étudier ce que sont les arsénobenzènes trivalents et pentavalents, leurs voies d'introduction, leurs doses, leurs indications (chap. premier).

Nous considérerons ensuite les avantages et les inconvénients qu'ils présentent, les accidents qu'ils provoquent. Nous en indiquerons la pathogénie et le traitement (chap. II).

Nous rapporterons des observations de syphilis arséno-

résistantes, et nous essayerons de donner une interprétation à ces accidents (chap. III).

Nous exposerons enfin l'évolution et les résultats de la médication bismuthique et les raisons pour lesquelles on tend, actuellement, à la mettre sur le même plan, sinon à la préférer à la médication arsenicale dans le traitement de la syphilis.

HISTORIQUE

L'arsenic, sous forme d'arsenicaux minéraux, fut ordonné dès le début du XIX^e siècle comme adjuvant du mercure dans les formes de la syphilis où le besoin d'un médicament tonique paraissait s'imposer. Dans cette intention, Bielt conseillait l'arséniate d'ammoniaque et l'iodure d'arsenic; Ricord et Mauriac prescrivaient la liqueur de Donovan (mélange d'iodure de mercure et d'arsenic); Fournier conseillait ce sel comme fortifiant chez les cachectiques; avec le fer, sans aucune intention spécifique. Sous cette espèce encore (arséniate de soude), mais avec des idées plus arrêtées, Milian fit en 1907 des essais intéressants.

L'apparition des arsenicaux organiques, étudiés et vulgarisés par les travaux de Béchamp, d'Armand Gauthier, donna une nouvelle impulsion à cette tendance, à cause de la faculté plus grande accordée aux expérimentateurs par l'emploi des cacodylates de soude à dose intensive.

Daulos en 1896, Brocq en 1909, utilisèrent les cacodylates, mais toujours sous la forme d'adjuvants. Ces sels furent également les premiers employés sur les animaux atteints de trypanosomiase ou sur la dourine du cheval.

Dès 1905, on fit sur les mêmes maladies animales des essais avec les arsenicaux du groupe phényl-arsenic, plus spécialement l'atoxyl (sel sodique de l'acide para-arséno-phényl-arsénique). Découvert par Béchamp en 1863, ce sel fut expérimenté au Cameroun par les Allemands pour le traitement de la maladie du sommeil. En 1907, Lassar, Hoffmann, Kreibich, Ullenhuth en Allemagne, Salmon en France (Soc. de biol., 16 mars-17 avril 1907), poursuivirent ces essais sur les

animaux syphilités, puis sur l'homme. De bons résultats furent publiés, obtenus par des injections intra-musculaires de 0 g. 50 en solution aqueuse, tous les deux jours, pendant trois semaines. Mais les observations signalèrent, outre une certaine irrégularité d'action, la possibilité d'accidents graves, digestifs et surtout oculaires. Hopke en réunit 6 sur 29 malades, dont trois cécités définitives.

Hallopeau publia en un an 14 accidents oculaires sérieux, et on en trouve bien d'autres en parcourant les comptes rendus des sociétés savantes de l'époque. Ces révélations impressionnèrent suffisamment les contemporains pour que l'atoxyl en restât à ce stade d'expérimentation, malgré les protestations de Neisser. A cette même classe des phényl-arsenic, appartient *l'hectine*, autrement dit, l'acide benzo-sulfone-para-amino-phényl-arsenic, découvert par Mouneyrat en 1909, présenté en 1910 par Balzer et Hallopeau. L'hectine n'est certes pas aussi oublié que l'atoxyl dont il ne présente pas les dangers. Il a ses indications, mais il n'a pas tenu les promesses solennellement annoncées par Hallopeau à la tribune de l'Académie de médecine en 1910. D'intensif qu'il fut affirmé au début, ce traitement était devenu abortif, à condition d'être entrepris dans les vingt premiers jours sous forme d'injections quotidiennes autour du chancre, dans le fourreau, et combiné avec des injections mercurielles intra-musculaires. Il ne semble pas que sous cette forme compliquée, douloureuse et affichante, l'hectine eut à son actif beaucoup d'avortions démontrées. Après une passagère période d'enthousiasme, comme on le constate pour tout nouveau médicament, des revers toujours plus nombreux furent publiés, et l'hectine fut oublié tout au moins comme abortif, voire comme traitement intensif, surtout après les retentissants succès de ses successeurs. Il reste à l'actif de ce sel son indolence sous forme d'injections intra-musculaires. Rappelons également l'association arséno-mercurielle présentée par Mouneyrat sous forme d'hectagyre (hectine et oxy-cyanure de mercure en injections intra-musculaires).

Néanmoins, la rapidité des cicatrisations sous l'influence de ces sels avait impressionné les expérimentateurs. C'est pourquoi Ehrlich prit la formule de l'atoxyl comme point de départ dans ses recherches sur l'action spirillicide des dérivés arsenicaux organiques, qui aboutit en 1909 à la fameuse découverte du *dioxy-diamino-arsénobenzène*. Cette fois, il ne s'agissait plus d'une constatation empirique, mais bien du résultat d'une série d'expériences guidée par une idée directrice en vue d'un but déterminé. Ehrlich appliquait à l'arsénothérapie des spirilloses et des trypanosomiasés les principes fondamentaux de chimiothérapie (Ehrlich et Hata, *Chimiothérapie expérimentale des spirilloses*, trad. franç. d'Emery, 1914).

Expérimentant d'abord sur les trypanosomiasés, Ehrlich avait déjà adopté quelques règles. L'action d'un médicament est effective, autant que le corps qui le constitue se fixe sur le parasite à détruire : *Corpora nun agunt nisi fixata*. Ce médicament doit donc être parasitotrope. D'autre part, il ne doit pas se fixer sur les organes sous peine de les léser, d'où gêne dans leur fonctionnement. Il ne doit pas être organotrope.

Ce médicament doit être administré à des doses suffisamment fortes pour détruire rapidement les parasites, faute de quoi ceux-ci s'accoutument au médicament et il se crée une race de parasites arséno-résistants contre lesquels le médicament est sans action.

Nous rappelons ici ces affirmations, qui expliquent la longue série des recherches entreprises par Ehrlich avec la collaboration de Hata dans ses expériences sur les animaux, de Bertheim pour la synthèse des produits nouveaux. Lorsque les essais tentés sur la fièvre récurrente des souris et la spirillose des poules eurent permis la synthèse des premiers produits, Ehrlich les confia, sous le nom d'*arsacétine* et d'*arsénophénylglycine*, à l'expérimentation humaine entre les mains de Neisser et de Alt. Les résultats cliniques furent intéressants, mais les accidents oculaires survinrent toujours

trop souvent. Les essais se poursuivirent alors, en abandonnant le groupe des phényl-arsenic pour rentrer dans celui des arsénobenzènes. Traitant l'atoxyl par l'acide nitrique, et, soumettant le corps ainsi obtenu à des séries de réductions, Ehrlich arriva à des dérivés acides ou oxydes contenant le radical arsenic sous la forme de molécule trivalente non saturée, qu'il considéra comme la plus favorable à l'expérimentation. La synthèse en fut effectuée, comme nous l'avons dit, par Bertheim, et le nouveau remède fut présenté sous le nom synthétique de *dioxydo-amino-arsénobenzol* à sa 606^e transformation.

On se souvient encore de son apparition tapageuse sous le nom de 606 dans la *Presse quotidienne mondiale* d'août 1910. Ce mode de lancement, auquel on était alors peu habitué, créa de suite une atmosphère peu favorable à de paisibles discussions. Le diapason des causeries scientifiques atteignit une hauteur encore inconnue, et de part et d'autre la passion s'en mêla, scientifique, voire même patriotique. Des anathèmes furent proférés, bien difficiles à maintenir devant l'évidence éclatante des premiers résultats. Mais les exagérations des protagonistes de la « thérapia sterilisans magna », aussi bien que le nombre des premiers accidents, ouvraient aux défenseurs du mercure un vaste champ de discussion. Tous ces défauts se trouvent à l'origine des conceptions prématurément vulgarisées. Mais cela est maintenant de l'histoire, et il n'en reste, pour ceux qui ont vécu cette période, que le souvenir amusé des joutes oratoires et des discussions passionnées, dont les échos ont rempli notre *Presse médicale*.

Depuis l'apparition du 606, de nombreux sels ont été étudiés et utilisés. On retrouve presque toujours chez eux le noyau d'oxy-diamino-arsénobenzol du 606.

M. Danysz arrive au *Luargol* en combinant au noyau dioxy-diamino-arsénobenzol le bromure d'argent et d'antimoine, puis au *disodo-luargol*, qui est un luargol disodique.

En 1913, M. Mouneyrat lance le *Galyol*, ou diarsénobenzène diphosphaminé.

Mais le 606, sous les formes les plus diverses, est un corps assez caustique. A cause de cela, Ehrlich mit au point le 914, qui devait rendre tant de services, en fixant un radical sulfoxydé-sodé au noyau du 606.

En 1919, Lenhoff Wyld, Levy Bing et Gerlay introduisirent en thérapeutique le *sulfarsénol*, 606 dont les deux fonctions aminées sont bloquées par des chaînes méthyl sulfureuses sodées.

En 1922, MM. Jeanselme et Pomaret, reprenant l'étude du 592 d'Ehrlich (l' amino-arsénophénol), arrivent à la préparation 132 de Pomaret, ou *Eparseno*, dont la voie normale d'introduction est la voie intra-musculaire.

L'*arsénomyl*, ou 802 de Mouneyrat, est actuellement employé en France.

C'est en 1909, que l'arsenic pentavalent a été réellement introduit dans le traitement de la syphilis. Jadis, Brocq et d'autres auteurs avaient employé le cacodylate et l'arrhénal, mais seulement, et nous l'avons déjà dit, comme médication adjuvante.

En 1924, Fourneau prépare le *stovarsol*, expérimenté par Schwartz, Levaditi, Fournier. Les espoirs que fit naître cette thérapeutique paraissaient alors considérables. Aussi Fourneau eut-il de nombreux imitateurs. Non seulement le *stovarsol* a été fabriqué sous des noms différents à l'étranger (acitarstone en Amérique du Nord, spirocide en Allemagne) mais encore au dérivé acétyle et à son sel de soude qu'il avait préparés, on substitua soit le dérivé formylé (*tréparsol*), soit le sel de diéthylènediamine (*acétylarsan*), soit encore le sel de diéthylaminoéthanol du dérivé formylé (*arsaminol*).

Indépendamment de ces travaux, Jacobs et Heidelberger avaient préparé à l'Institut Rockefeller la *tryparsamide*, produit qui devait avoir la plus belle destinée en raison de son activité contre la forme nerveuse de la trypanosomiase et de son action incontestable sur la syphilis nerveuse parenchymateuse.

CHAPITRE PREMIER

LA MEDICATION ARSENICALE

On sait que c'est Ehrlich qui, en 1910, a introduit de retentissante façon les arsenicaux organiques dans la thérapeutique de la syphilis. Dès le début, Ehrlich, avec son élève Hata, a insisté sur la distinction qu'il faut faire entre l'arsenic trivalent et l'arsenic pentavalent, ce dernier moins actif que le premier.

Aussi, croyons-nous qu'à la base de toute étude sur la médication arsenicale, il est capital de conserver cette distinction fondée non seulement sur la constitution chimique, mais encore sur l'activité thérapeutique de chacun de ces deux types chimiques.

I

Les arsenicaux trivalents.

A. — Le 606, ou salvarsan, ou arsénobenzol.

Le 606 d'Ehrlich est un sel arsenical acide, le dichlorhydrate de dioxydiaminodiarsénobenzol, qui renferme 40 p. 100 d'arsenic.

Les caractéristiques principales des arsénobenzols sont les suivantes :

1° La molécule arsenicale est trivalente, c'est-à-dire qu'elle peut se combiner à trois autres molécules :



2° Il n'y a pas d'oxygène fixé sur la molécule arsenicale,

contrairement à la série pentavalente qui dérive des acides arséniques : $R - AS = O^3H^2$, la série trivalente dérivant des arsénoïques. En tant que sel acide, le 606 coagule les albuminoïdes, aussi est-il à peu près inutilisable sous cette forme. Il faut le neutraliser par la soude extemporanément, ce qui constitue une opération compliquée et délicate. Il est encore sous cette forme assez caustique et doit être employé en grandes dilutions; 1 centigramme par 3 ou 4 cc. de sérum.

C'est pour cette raison qu'Ehrlich chercha un arsénobenzol neutre, injectable directement sans préparation préalable. De là, le néosalvarsan allemand ou novarsénobenzol français, le 914, que nous étudierons ultérieurement. Ajoutons que le salvarsan se présente sous les formes d'une poudre fine, jaune clair, soluble dans l'eau, qui donne une réaction acide dans l'alcool méthylique et dans la glycérine. Il s'altère rapidement à l'air, donnant alors naissance à des combinaisons toxiques. Son odeur est éthérée, un peu aliacée. Sa couleur tourne au rougeâtre dès qu'elle a subi un commencement d'oxydation. Aussi, d'une part, les fabricants livrent-ils les ampoules de 606 dans lesquelles l'air a été soigneusement expulsé par le vide et remplacé par un gaz non oxydant; d'autre part, les solutions doivent être employées sitôt préparées avec le maximum de précautions pour prévenir l'oxydation du produit. Au temps où l'on employait encore ce médicament, il était vivement recommandé d'examiner l'ampoule pour voir si elle n'était pas fissurée, auquel cas la poudre a souvent changé de couleur, et doit être impitoyablement mise au rebut. Enfin l'arsénobenzol pur anhydre doit contenir 34,2 p. 100 d'arsenic, les produits commerciaux en renferment environ 32,5 p. 100.

B. — Le 914, ou novarsénobenzol.

Malgré son efficacité incontestée, le 606 d'Ehrlich est rarement utilisé aujourd'hui. La préparation de ses solutions, son mode d'administration, nécessite des manipulations com-

plexes, incompatibles presque avec les exigences de la pratique. Aussi le 914 d'Ehrlich est-il, de nos jours, presque exclusivement employé.

C'est le dioxy ($\text{OH} \text{ — } \text{OH}$) diamino ($\text{NH}^2 \text{ — } \text{NH}^2$) arsénobenzol ($\text{C}^6\text{H}^3 \text{ — } \text{AS} = \text{ASC}^6\text{H}^3$) monométhylène (CH^2) sulfoxylate de sodium (SO^2Na). Ce produit porte des appellations différentes suivant les établissements où il est fabriqué. Néo-salvarsan (Allemagne), néoarsphénamine (Etats-Unis), néojacol (Italie). En France, il est connu sous les noms de novarsénobenzol, de rhodarsan, de néomesarca, de métarsénobenzol, d'uclarsyl. C'est un dérivé de l'arsénobenzol, mais il se distingue de celui-ci par ce caractère essentiel, qu'il est immédiatement soluble dans l'eau, avec laquelle il fait une solution neutre, donc injectable sans autres adjonctions. C'est une poudre jaune pâle livrée dans le commerce en ampoules scellées où l'on a fait le vide. Son titre en arsenic est standardisé. Il varie de 19,3 à 19,5 p. 100. La teneur en arsenic de ces produits est inférieure d'environ un tiers à celle du 606. Il faut tenir compte de ces données pour la posologie. Les ampoules contiennent des doses variables : 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 centigrammes, 1 g. 05, 1 g. 20. Dès lors, le manuel opératoire se réduit à la dissolution par agitation dans une ampoule d'eau distillée. Cette technique s'est encore simplifiée entre les mains de P. Ravaut, qui a démontré la possibilité de dissoudre la dose classique de novarsénobenzol dans 5 à 10 cc. d'eau distillée et même moins. Cette dissolution ne doit jamais être opaline.

Le 914 est un corps idéal pour l'injection intra-veineuse, incomparablement supérieur en cela au 606. Mais injecté dans le muscle et sous la peau, il est lui aussi douloureux et y fait des nodosités. C'est à cause de cela, et parce que l'injection intraveineuse n'est pas volontiers acceptée par tous les médecins, que les chimistes ont cherché un corps, un arséno injectable dans le muscle, et mieux encore sous la peau, et non douloureux. Le sulfarsénol réalise ce type.

C. — Le sulfarsénol.

Le dioxydo-arsénobenzène-méthylène-sulfonate de sodium, sulfarsénol de Lenhoff-Wyld, est formé de la base du 606 et d'une molécule de sulfite acide de soude. Il se présente aussi sous la forme d'une poudre jaune, très soluble dans l'eau, contenant environ 21 p. 100 d'As. Il a toutes les qualités du novarsénobenzol, et en plus il est parfaitement toléré par la voie sous-cutanée comme par la voie intra-veineuse, même aux doses maximales. Il a réalisé un grand progrès thérapeutique, en permettant un traitement hypodermique actif et complet. Il est livré en ampoules scellées à la lampe, contenant 5 milligrammes, 1 centigramme, 2, 3, 6; 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 centigrammes. Il est un peu douloureux aux doses élevées. On pallie aisément à cela en lui associant, à partir de la dose de 24 centigrammes, 1 ou 2 cc. de novocaïne.

D. — Autres arsénobenzènes.

Mme J. Mouneyrat (cité par le Professeur Gougerot, *La médecine*, oct. 1932) recommande dans le traitement de la syphilis l'emploi d'un nouveau composé arsenical : l'*arsénomyl*, ou 802. Il contient environ 15,5 à 16,5 p. 100 d'arsenic. Il est délivré sous forme de solutions directement injectables. Ces solutions restent stables. Il est réputé indolore par voie intra-musculaire.

La base de l'arsénobenzol se trouve dans le commerce en solution glucosée phéniquée stable sous le nom d'*éparséno* (préparation 132 de Pomaret). Chaque ampoule contient une quantité d'arsenic trivalent équivalente à celle qui existe dans 25 centigrammes de novarsénobenzol. On injecte dans les muscles une ampoule tous les trois jours.

En France et dans les colonies, beaucoup emploient le galyI, d'où dérive l'arsénomyl.

Un nouvel arsenic, dont la molécule associe arsénobenzène, glycose et piperazine : le *trilués*, paraît très intéressant.

Des essais sont poursuivis en Allemagne avec le salvarsan natrium (ou 606 sodique), afin d'essayer d'avoir un arsenic aussi puissant que le 606, mais injectable en solution concentrée; en France, avec les associations d'As et de métaux : As et argent, luargol et dissoluargol de Danysz, repris en Allemagne avec le néosilbersalvarsan, As et zinc (sulfarsénol-zinc de Lenhoff-Wyld). L'emploi de ces corps est encore à l'exception.

M. P. Ravaut étudie l'emploi buccal du 606 (*sanluol*), 0,40 à 0,50 par jour, en alternant avec le calomel buccal de jour en jour, pendant vingt jours.

II

Les arsenicaux pentavalents.

Ce sont des dérivés anormatiques de l'acide arsénique. Leur formule générale rappelle celle de l'acide méthylarsé-

nique :
$$\begin{array}{c} \text{CH}^3 \\ \diagup \\ \text{O}=\text{As}-\text{OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$$
 Mais le groupement CH^3 est rem-

placé par un radical anormatique. Jusqu'aux travaux de Mouneyrat et surtout de Fourneau, ils étaient spécialement utilisés contre la maladie du sommeil (trypanosomiase humaine). Ehrlich et Hata, eux-mêmes, les avaient rayés des médications antisypilitiques les plus actives.

Mais Fourneau a repris leur étude en 1924, avec M. et Mme Tréfonel. Il a préparé un dérivé acétylé de l'acide arsénique que Levaditi et Navarro-Martin ont expérimenté chez l'animal, puis Louis Fournier chez l'homme. Depuis, de nombreux imitateurs ont fabriqué des corps homologues.

L'arsenic pentavalent tire son intérêt des particularités suivantes :

1° Il perd beaucoup moins de son activité thérapeutique

que le novarsénobenzol, lorsqu'au lieu de l'administrer par voie sous-cutanée on l'introduit par voie digestive (Fourneau et Tréponel, Sézary et Pomaret). Il n'en demeure pas moins plus actif par voie sous-cutanée que par voie digestive, ainsi que le prouvent les expériences de Sézary et Pomaret sur la spirillose des poules;

2° Il ne devient plus actif qu'après avoir subi une réduction (et non une oxydation comme le novarsénobenzol);

3° Il a une affinité spéciale pour les tissus du parenchyme nerveux; c'est là, semble-t-il, son caractère le plus intéressant.

Les principaux dérivés arséniques employés contre la syphilis sont : *le stovarsol*, *le tréparsol*, *l'acétylarsan*, *l'arsaminol*, accessoirement *la tryparsamide* et *l'hectine*. Quant à l'atoxyle et l'arsacétine, ils sont définitivement abandonnés en raison de leur toxicité spéciale.

Le stovarsol est une poudre blanche inodore, peu soluble dans l'eau contenant 27 p. 100 d'arsenic à l'état pentavalent, c'est l'acide acétyl-amino-oxyphénylarsinique (190 de Fourneau). *Le stovarsol* peut être employé soit par voie buccale, soit en injections sous-cutanées sous la forme de sel sodique.

Les comprimés de *stovarsol* sont dosés à 1,5 et 25 centigrammes.

Le stovarsol disodique cristallise avec 4 ou 5 molécules d'eau et titre 19,5 p. 100 d'arsenic. Il est très soluble dans l'eau (1 gramme de *stovarsol* est dissous par 8 cc. d'eau distillée) et ses solutions sont parfaitement tolérées en injections sous-cutanées, on le trouve dans le commerce en ampoules scellées contenant 50 centigrammes à 1 gramme de poudre. Ces doses sont dissoutes extemporanément dans l'eau distillée à raison de 10 cc. pour 1 gramme de *stovarsol* sodique.

Le tréparsol est l'homologue du *stovarsol*. C'est l'acide formyl-amino-oxyphényl-arsinique. C'est une poudre cristalline, blanche, renfermant 28,75 p. 100 d'arsenic. Il existe dans le commerce sous forme de comprimés dosés à 2, 10,

25 centigrammes: Il est légèrement plus toxique que le stovarsol (Reiziss et Fischer). Il n'existe pas de forme injectable de tréparsol.

L'*acétylarsan* est la combinaison de l'acide acétyl-amino-oxyphényl-arsinique (stovarsol) avec la diéthylènediamine. C'est un produit cristallisé contenant 20 p. 100 d'arsenic. Il se présente commercialement sous la forme d'une solution aqueuse, incolore et limpide. Les ampoules sont de 3 cc., et chaque centimètre cube contient 5 centigrammes d'arsenic. Les ampoules pour usage infantile sont de 2 cc., et chaque centimètre cube renferme 2 centigrammes d'arsenic.

L'*arsaminol* est un corps voisin du précédent. C'est l'acétylamino-oxyphénylarsinate de diéthylaminoethanol. Sa solution est limpide et incolore. Il est délivré en ampoules de 3 cc. et de 5 cc., facilement injectables sous la peau.

La *tryparsamide* des Américains Jacobs et Heidelberger, préconisée par Lorenz, Loevenhart, Bleckwenn et Hodges, par A. Vernes, est injectée à des doses comparativement très élevées par les auteurs américains. C'est un sel de soude de l'acide N-phénylglycine-amide-arsinique. Il a la même posologie que le stovarsol sodique.

Le *pentaluès* enfin est aussi indolore et aussi facile à manier que l'acétylarsan.

Le *luarsyl* est peu utilisé.

III

Voies et modes d'administration des arsénobenzènes.

Vers la fin de la guerre, et jusqu'en 1920, le traitement de la syphilis était mieux réglé, et ses règles mieux acceptées que depuis. Des accidents malheureux, provoqués par des séries médicamenteuses imparfaites, par une généralisation trop rapide de ces traitements entre les mains de thérapeutes insuffisamment avertis des écueils à éviter, et aussi par la toxicité propre de l'arsenic organique, ont éveillé des

craintes chez les médecins. L'appréhension d'assumer des responsabilités hors de proportion avec la gravité apparente des lésions à traiter, l'espoir de méthodes plus anodines, l'apparition de bismuth considéré au début comme inoffensif, ont conduit les praticiens à délaisser la voie intra-veineuse dans l'administration des arsénobenzènes et à adopter la voie sous-cutanée. Certains même ont abandonné ces produits en faveur du bismuth ou n'emploient plus que des doses faibles, insuffisantes, et, partant, dangereuses.

En cette matière, la courbe sinusoïdale, qui représente la marche des idées médicales, s'est déroulée comme à l'occasion de la plupart des méthodes nouvelles : d'abord, l'enthousiasme en face de la thérapeutique naissante, prometteuse de guérisons, la croyance en *la therapia sterilisans magna*; bientôt, les échecs, les intolérances, les complications incitant à la prudence, à l'hésitation, au doute; enfin, la période de crainte, de découragement, la marche vers l'abandon avec comme conséquence une recrudescence des cas de syphilis, qu'il n'est pas permis de méconnaître.

Il faut sortir du désordre actuel pour l'emploi de ces produits et la direction du traitement ou bien revenir en arrière et abandonner les traitements nouveaux, sous peine de donner une fausse sécurité et de favoriser une nouvelle épidémie syphilitique.

A. — La voie intra-veineuse.

La voie intra-veineuse est la plus active des voies d'administration. Elle est donc le procédé de choix. Mais elle est la plus délicate et la plus difficile de toutes. Elle nécessite un bon matériel, une bonne aiguille, pas trop fine et piquant bien, un garrot, et surtout une certaine habitude, qui s'acquiert par la pratique, mais qui est fonction de l'habileté de chacun.

La méthode paraît simple quant à sa technique. Elle est presque inapplicable chez le nouveau-né. Ponctionner un sinus longitudinal à travers la fontanelle antérieure est un

acte dramatique que les parents ne tolèrent pas toujours, abstraction faite de la difficulté. Une nouvelle technique, publiée par le Docteur Bleckmann, consiste à pratiquer l'injection dans la veine jugulaire du nourrisson. Malgré tous les avantages dont parle l'auteur, les praticiens ne semblent pas vouloir adopter cette méthode. Une injection intra-veineuse est presque toujours facile chez l'adulte pour un médecin expérimenté. Il est cependant des veines filiformes qui se dissimulent dans le tissu adipeux, surtout chez la femme. Ces difficultés de l'injection intra-veineuse comptent peu à la vérité, mais les accidents provoqués par les arsénobenzènes ont bien souvent fait abandonner cette méthode par les praticiens.

Correctement faite, l'injection intra-veineuse ne donne lieu à aucun accident local; mais il peut arriver que quelques gouttes de la solution passent dans le tissu périveineux, le malade éprouve alors une pénible sensation de brûlure et l'élément douleur ne résume pas toujours les conséquences de cette fausse route; des escarres sérieuses peuvent en résulter. Sans insister, on peut rappeler comme accidents rares les perforations d'artères sous-jacentes, et la détermination accidentelle d'anévrysmes artério-veineux.

Les accidents dont nous venons de parler sont évitables, il n'en est pas de même de la crise nitritoïde, de l'apoplexie séreuse, de l'ictère, des manifestations cutanées, des hémorragies tardives. Nous traiterons ultérieurement de ces divers accidents. Disons seulement que l'on peut pallier par certaines précautions facilement applicables :

1° Injecter très lentement et éviter les solutions concentrées qui entraînent toujours une injection rapide;

2° Pratiquer l'injection dans les veines périphériques dorsales du pied par exemple;

3° Alcaliniser les humeurs par l'absorption de sels alcalins, bicarbonate de soude, eau de Vichy, plusieurs jours avant l'injection;

4° Emploi de l'hyposulfite de soude en injections sous-

cutanées, préconisées par Ravaut dès 1920, puis par Vanhoeck, Doth et Ingerlans;

5° Emploi de la solution de carbonate de soude à 1/10° (Sicard et Paraf);

6° La topophylaxie (Forestier et Sicard), qui consiste à pousser une quantité minime d'arsénobenzène dans la veine en maintenant un obstacle sur le trajet du vaisseau. Au bout de quelque temps, on lève l'obstacle, l'arsénobenzène, neutralisé passe dans la circulation. Aucun phénomène ne se produisant, le reste de la solution est poussé lentement;

7° L'auto-hémathérapie intra-veineuse : procédé recommandé par Gaston au Congrès de Strasbourg, employé antérieurement par Duhot sous le nom de « brassage sanguin » et qui consiste à injecter le liquide en le brassant avec le sang, par suite d'aspirations et de poussées;

8° *Exohémophylaxie* de Flandin et Tzanck : Neutralisation *in vitro* des propriétés nocives des arsénobenzènes par le sang même du malade;

9° Méthode de Besredka : Une dose très faible d'arsénobenzène est introduite par voie sous-cutanée. Au bout d'un certain temps, la dose injectable est poussée par voie veineuse;

10° L'injection *sous-cutanée* d'adrénaline en solution au 1/1.000°, ou procédé de Milian; à titre préventif, ou encore curatif, en y joignant alors la « rinçure de la seringue » introduite par voie intra-veineuse.

En tout cas, le traitement devra être commencé à doses faibles, car il faut toujours se rendre compte de la susceptibilité du patient.

Nous ne voulons pas nous attarder sur la technique classique de l'infection intra-veineuse, sur le choix de la veine, etc., disons seulement que la solution extemporanée doit être rapidement réalisée pour éviter une oxydation quelconque d'un produit si facilement altérable.

Le solvant le plus communément employé est l'eau distillée stérilisée, utilisée sous cette forme par les premiers défenseurs de l'injection hypodermique (Poulard, *Presse médicale*, 15 nov. 1917; Sicard, *ibid.*, 28 oct. 1920).

Citons pour mémoire d'autres solvants :

1° Les *excipients huileux* : l'huile de vaseline est abandonnée. L'huile d'olive a donné de meilleurs résultats, mais provoque des réactions locales;

2° La solution de novocaïne à 4 p. 100, très appréciable pour l'atténuation de la douleur;

3° Enfin les solutions glucosées (Minet), et la solution gluco-phéniquée, commercialisée sous le nom de dissolvarsan.

L'olarsol, qui est encore une préparation glucosée, a été expérimenté avec succès dans le service de Balzer.

Ajoutons enfin avec M. le Professeur Petges, en terminant cet aperçu succinct sur ce mode d'introduction, « que l'injection intra-veineuse, pluie d'orage, diffuse instantanément le médicament dans tout l'organisme, son action thérapeutique est rapide et aussi sont immédiats les incidents ou accidents consécutifs, dits précoces, crise nitritoïde par exemple. Pour dramatiques qu'il soient, ils se produisent devant le médecin qui peut y pallier. Le risque de l'injection intra-veineuse est plus loyal que celui de l'injection sous-cutanée; il est plus ennuyeux pour le médecin, moins grave pour le malade ». Cependant, malgré cette rapidité d'action de la voie intra-veineuse, les praticiens qui n'ont pas acquis la pratique des injections intra-veineuses dans le cours de leurs études médicales lui préférèrent la voie sous-cutanée.

B. — La voie sous-cutanée.

Nous ne saurions mieux faire, pour traiter la question des injections sous-cutanées des arsénobenzènes, que de citer la communication que M. le Professeur Petges a faite à ce sujet au Congrès de dermatologie et syphiligraphie de 1922.

« Qu'on le veuille ou non, la question de l'abandon des injections intra-veineuses d'arsénobenzènes est posée : il se produit depuis deux ans une révolution indéniable en faveur de la voie sous-cutanée et intra-musculaire que M. Balzer a le mérite d'avoir préconisée. Les praticiens tendent de plus en

plus à l'adopter parce qu'elle est facile, et écarte, leur a-t-on dit, les craintes d'accidents. Même des spécialistes, même des chirurgiens, habitués aux responsabilités, ne veulent plus entendre parler de l'injection intra-veineuse après avoir observé une crise nitritoïde sévère et en particulier la crise blanche syncopale. J'en connais, non des moindres.

» C'est qu'en effet, l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire pratiquée convenablement est peu ou pas douloureuse, même à fortes doses de 0,06 à 0,60, et même 0,66 et 0,72, comme je l'emploie couramment.

» Elle a le très grand avantage de permettre au spécialiste consultant de faire appliquer un traitement novarsénical complet par le praticien lui-même. Cet avantage est considérable. » (Thèse de Vignal, Bordeaux, 1923.)

Dans un travail très intéressant fait à la Clinique de dermatologie et de syphiligraphie de Bordeaux, le Docteur Vignal a résumé les avantages de l'injection sous-cutanée. « Donner aujourd'hui la technique des injections sous-cutanées paraît un peu simpliste, écrit-il, c'est la banale « piqûre sous la » peau », que tout le monde pratique même en dehors du monde médical. Il est cependant quelques précautions à prendre en dehors des règles d'une asepsie rigoureuse. Le liquide doit être de préférence injecté dans la profondeur du tissu cellulaire lâche en dehors mais près de l'aponévrose. Le grand point est de ne pas injecter le liquide dans une veine ou une artère, l'injection intra-artérielle pourrait provoquer des nécroses massives. Il convient alors de faire une légère aspiration avant de pousser le liquide pour s'assurer que le sang ne monte pas dans la seringue, c'est cette technique que M. Petges ne cesse de préconiser à ses élèves, surtout pour les injections intra-musculaires de sels de bismuth. Les injections sont peu ou pas douloureuses (il suffit d'associer au solvant 1 ou 2 cc. de la solution de novocaïne à 1 p. 100, à partir de la dose 0 g. 24). Les malades ne se plaignent que d'une légère meurtrissure et d'un engourdissement dans la région intéressée, mais ces phénomènes sont de courte durée, ils ont

le plus souvent disparu avant que le malade ne quitte la salle de consultations. »

Son action thérapeutique égale en efficacité celle de la voie intra-veineuse, avec un retard (temps perdu de M. Petges) de trois à quatre heures au point de vue de l'absorption, durée que l'on peut apprécier par le moment d'apparition habituel des incidents ou des accidents observés, de quatre à six jours au point de vue de l'action thérapeutique objectivement appréciable.

Ces incidents se passent hors de la présence du médecin, donnant ainsi une fausse sécurité si toutes mesures ne sont pas prises et toutes recommandations faites au malade en prévision de leur apparition et des moyens de les combattre. Enfin, la valeur de la voie sous-cutanée est fonction de la dose employée, qu'à ce prix elle a une même valeur que la voie intra-veineuse, mais à ce prix seulement.

C. — La voie buccale.

Les heureux essais d'Ehrlich, en vue d'adapter l'atoxyl au traitement des spirilloses des poules par l'alimentation, avaient été plutôt encourageants, bien supérieurs en tout cas à ceux qu'avait donnés l'arsénobenzol par la même voie.

Les expérimentateurs de ce dernier sel, Fournier, Guénot et Alex. Renault, avaient signalé la médiocrité des résultats tant immédiats que consécutifs.

Ce souvenir inspira peut-être Levaditi, Fourneau, Navarro, Martin et Tréfonel lorsqu'ils préparèrent les dérivés de l'acide para-amino-phényl arsénique (atoxyl) et aboutirent d'abord au stovarsol (thèse de Yovanovitch, Paris, 1924), puis au dérivé formylé de cet acide commercialisé sous le nom de *Tréparsol*.

Cl. Simon a fait l'étude de ce dernier médicament, voisin de l'arsénobenzol, qui se présente sous forme de comprimés dosés à 0,25 de principe actif. L'auteur a donné 0,75 à 1 gramme par jour, avant les repas, pendant quatre jours.

Repos quatre jours, puis nouvelle série de quatre jours, et ainsi de suite pendant huit à dix semaines. Cette méthode est basée sur le rythme de l'élimination urinaire, les trois jours de repos étant destinés à permettre à la dose de s'éliminer avant d'en reprendre une autre. Cl. Simon reconnaît, d'ailleurs, que cette notion théorique n'est pas absolue, et qu'il convient surtout de proportionner la dose au poids du malade. Chez le nourrisson, Dumas a pu donner 0 g. 05 par jour. Chez l'enfant, on peut aller à 1 centigramme à 2 centigrammes par kilo et par jour. Le tréparsol est actif contre les lésions évolutives et influence la réaction de Wassermann, à doses suffisantes, peu compatibles, d'ailleurs, avec une cure prolongée. Il peut être employé à défaut des novarsénobenzènes intra-veineux chez des marins, par exemple, ou mieux comme médicament d'entretien.

Le stovarsol (acide oxy-acétil-amino-phényl-arsénique 190 de Fourneau) est surtout utilisé à titre préventif et prophylactique entre l'inoculation présumée et l'apparition hypothétique d'un chancre. Cette pratique n'est pas à conseiller en face d'un péril imaginaire, puisque nous présumons que la syphilis, attaquée au début et surtout à la période présérologique, est curable. Comme agent curatif, le stovarsol n'est pas assez actif chez l'adulte, il donne des résultats favorables chez les enfants et permet des traitements faciles à domicile, comme l'a bien montré M. le Professeur Dupérié, à défaut des injections sous-cutanées de sulfarsénol, bien supérieures en activité. Il s'administre aux doses de 0 g. 75 à 1 gramme par comprimés de 0 g. 25 chez l'adulte, avant le petit déjeuner, dans un peu d'eau, pendant quatre jours sur sept, durant six à huit semaines. Chez l'enfant, la dose à prescrire est de 1 à 2 centigrammes par kilogramme et par vingt-quatre heures, à dose progressivement atteinte, durant quatre jours sur sept, pendant quatre semaines. Ces deux produits sont susceptibles de provoquer les mêmes incidents et accidents que les novarsénobenzènes. On les observe néanmoins assez peu fréquemment.

Le 606 buccal ou Sanluol, étudié par Ravaut, s'emploie à 0 g. 10 à 0 g. 50 par jour vingt jours par mois. C'est un médicament peu employé.

D. — La voie intra-musculaire.

Audry et Chatelier ont étudié la meilleure manière d'administrer le sulfarsénol par voie intra-musculaire (thèse Galoumier, Toulouse, 1920). Les auteurs signalent, au risque de déspecialiser le traitement de la syphilis (ce qui serait un mal), que l'injection intra-musculaire permettrait une lutte plus active contre le tréponème, à condition que le médecin sache profiter de cet avantage pour forcer ses clients à une cure sérieuse de la maladie. Mais l'injection intra-musculaire risque toujours l'une ou l'autre fois d'être sensible; elle est moins rapidement stérilisante, elle peut laisser des nodosités. Elle est abandonnée par le Professeur Petges, qui lui préfère la voie sous-cutanée.

E. — La voie rectale.

Les divers arsénobenzènes peuvent être introduits en certains cas particuliers par voie rectale, soit sous forme de suppositoires, soit en lavements. L'efficacité en est très discutée. De rares auteurs lui reconnaissent la même efficacité qu'en injections; la majorité concède une efficacité diminuée. Théoriquement, la dernière opinion paraît être la plus exacte; les causes d'oxydation des arsénobenzènes sont évidemment plus nombreuses par ce mode d'administration; en outre, l'absorption du médicament paraît sujette à des variations individuelles notables.

F. — La voie intra-rachidienne.

Les injections intra-rachidiennes de solutions d'arsénobenzènes ou de sérums salvarsanisés ont fait l'objet de travaux assez nombreux ces dernières années. La technique

moins simple, les résultats moins sûrs, les incidents plus nombreux, ne font pas rentrer ce mode d'administration dans la pratique courante.

La voie intra-cranienne est très exceptionnellement utilisée.

IV

Conduite du traitement.

Le traitement de la syphilis récente doit être conduit avec une méthode rigoureuse. Tout l'avenir du malade en dépend. Il vaut mieux ne pas traiter un syphilitique que de le traiter insuffisamment.

Il convient de frapper fort et sans répit; et, en commençant un traitement, le médecin devrait s'inspirer de cette recommandation du Professeur Petges : « Le traitement doit être précoce, progressif, intensif, prolongé. »

Le diagnostic de chancre étant posé, il convient de connaître l'état humoral du malade, en faisant une séro-réaction de Bordet-Wassermann, et à titre de contrôle, une autre réaction, telle que celle de Hecht, de Vernes, de Meinicke, de Kahn. C'est un jalon initial d'une très haute importance.

Il faut insister aussi sur l'utilité de pratiquer un examen général du malade, d'étudier le fonctionnement de ses viscères, afin de reconnaître s'il est en état de tolérer les médications qu'on se propose de lui prescrire. Mouradian a bien insisté sur l'action néfaste du traitement arsénobenzolique sur la tuberculose des syphilitiques tuberculeux.

A. — Les doses.

Les plus grandes divergences existent encore. A l'étranger, on est étonné des doses de 0 g. 75, 0 g. 90 et même 1 g. 05 couramment injectées en France. En Allemagne, par exemple, on ne dépasse guère 0 g. 60 de 914. Ce fut le mérite de

Milian, qui a le premier codifié « les principes directeurs de l'arsénothérapie », de démontrer que les doses massives étaient plus efficaces; que ces petites doses entraînaient l'arséno-résistance, que l'intolérance n'était pas plus fréquente avec 0 g. 75, 0 g. 90, 1 g. 05, qu'avec 0 g. 45 et 0 g. 60, et que « le cap dangereux à franchir » était celui de 0 g. 45; que la dose expérimentale d'Erlich, de 0 g. 015 par kilogramme, était la dose idéale chez l'homme, et Milian n'hésite pas à dire qu'il préfère la dose de 2 centigrammes par kilogramme lorsque la tolérance le permet.

En France, la plupart suivent la technique de Milian, et, depuis des années, on enseigne la règle du poids, valable jusqu'à 75 kilogrammes : la dose idéale à atteindre, sauf intolérance, est de 0 g. 015 par kilogramme de poids du malade.

Ravaut ne dépasse pas 0 g. 90, sauf exception. Quelques-uns, et A. Vernes notamment, restent à des doses inférieures, ne dépassant pas 0 g. 75.

Le Professeur G. Petges indique « l'unité de cure comportant le nombre d'injections nécessaires pour atteindre un total de 5 à 7 grammes, obtenu en répétant trois à quatre fois les doses maximales, soit sept à huit injections au total ».

Mais parfois l'intolérance ne permet pas de dépasser 0 g. 30 ou 0 g. 45. Marcel Labbé et Gendron, dans les syphilis viscérales, restent systématiquement à 0 g. 30 et 0 g. 45, répétées deux fois par semaine. Sicard dans la syphilis nerveuse, même en cas d'intolérance, faisait, trois fois par semaine, 0 g. 30 de 914 ou de sulfarsénol.

B. — Intervalle des injections.

L'intervalle des injections est d'importance capitale : Trop rapprochées, elles sont toxiques; trop éloignées, « elles sensibilisent l'organisme », provoquent des hémoragies, ou des organo-fixations. Au début du 606, et encore maintenant, beaucoup d'étrangers espacent les injections de semaine en semaine, ce que fait encore Ravaut. Milian, au contraire,

insiste sur la nécessité de répéter les doses, non pas toutes les semaines, mais avant que la dose précédente soit complètement éliminée, donc tous les trois ou cinq jours. (Soc. dermat., 2 févr. 1914.)

Gougerot enseigne que la règle des 0 g. 15 par jour : autrement dit, on espacera d'autant de jours que la dose injectée contient de fois 0 g. 15 (donc de 0 g. 0025 par kilogramme de poids du malade).

M. Petges s'arrête aux intervalles de deux injections par semaines pour les doses de 0 g. 15 à 0 g. 60, en ménageant un délai de quatre jours entre les doses de 0 g. 45 et de 0 g. 60. Ensuite, l'intervalle doit être de sept jours entre chaque nouvelle dose. Ces intervalles donnent toute sécurité.

Pour le sulfarsénol, l'unité de cure sera de 0 g. 06, 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24, 0 g. 30, 0 g. 36, 0 g. 42, 0 g. 48, 0 g. 54, 0 g. 60, 0 g. 60, 0 g. 72, avec deux injections par semaine pour les doses de 0 g. 06 à 0 g. 30, et ensuite de cinq à sept jours, en dissolvant le produit dans une solution anesthésique de stovaine, de novocaïne, à la dose de 0 g. 01 à 0 g. 02 avec 2 à 10 cc. d'eau distillée stérilisée. M. Petges s'est arrêté, par élimination, au solvant Corbière (urocaïne, glycose, phénol synthétique). Une ampoule pour les doses de 0 g. 06 à 0 g. 30, deux pour 0 g. 36 et au delà, avec addition d'eau bidistillée pour compléter de 2 à 10 cc.

C. — Technique et rythme du traitement par les arsénobenzènes.

Que de divergences ! Actuellement, en France, les cures les plus employées sont (en supposant un adulte tolérant de 60 kilos) : 1° Pour les syphilis en activité « urgentes », surtout pour le chancre avant le quinzième jour (c'est-à-dire en période de Bordet-Wassermann encore négative) — ou la technique de Milian (doses moyennes d'emblée, puis rapidement croissantes, fortes et espacées) 0,45 — 0,60 à 0,75 — 0,90 — 0,90, 1, 05 tous les cinq jours — ou la modification que Mar-

cel Pinard et Gougerot ont proposée à la technique américaine de Politzer, Ormsbyet : faire le premier jour 0,15 afin de tâter la tolérance, et, dès le lendemain, si cette dose a été supportée, 0,90, et, de sept jours en sept jours, 0,90, jusqu'à totaliser 6 grammes.

MM. Ravaut et Gougerot intercalent, une fois par semaine, une injection intra-musculaire de Bi.

Cette méthode est plus prudente que la méthode de Politzer, qui consiste à faire des doses fortes, d'emblée ou rapprochées, en injectant en trois jours trois doses de 0,90, avec arrêt de six semaines pendant lesquelles on injecte chaque jour 1 centigramme de cyanure de mercure.

M. Lummau, dans une thèse toute récente, vient d'étudier l'application de la méthode de Politzer au traitement de la syphilis chez les indigènes de l'Afrique du Nord, du Maroc et des colonies. L'auteur rapporte une cinquantaine d'observations de malades traités à la période présérologique, par trois injections quotidiennes de 0 g. 90 de novarsénobenzol intraveineux, avec une série complémentaire de cyanure de mercure ou de bismuth. Les accidents disparaissent rapidement, la tolérance est généralement bonne. Sur le Wassermann devenu positif, cette méthode est moins efficace que la méthode à doses progressives, la négativité étant obtenue beaucoup plus lentement. En outre, ce mode de thérapeutique est formellement contre-indiqué dans le traitement des syphilis anciennes et viscérales, et chez tout sujet dont l'état du foie ou des reins serait suspect.

Dans l'ensemble, la plupart des auteurs, tels que MM. Audry, Bernard (de Bruxelles), Bon, Boyer, Calas, Ehlers (de Copenhague), Fournier, Lacapère, Montlaur, Petges, Spillmann, rejettent cette méthode. Seul, M. Chevallier (de Paris) en fait systématiquement à tous ses malades.

2° Dans les syphilis en activité sans urgence (syphilis primaires avec B.-W. positifs, syphilis secondaires, syphilis tertiaires), technique de Le Redde (technique des doses faibles débutantes, puis progressivement croissantes, pour

atteindre des doses fortes plus ou moins rapidement suivant la tolérance). On injecte : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 0,90, (= 0,015 par kilogramme), en essayant de totaliser, sauf intolérance, 6 grammes (0,10 amp. par kilogramme). Là encore, on intercale, mais seulement après 0,60 (après avoir jugé si la syphilis est arséno-résistante) une injection intra-musculaire de bismuth par semaine. C'est cette méthode que l'on emploie le plus couramment à Bordeaux.

3° Pour les syphilis viscérales fragiles, beaucoup, avec Marcel Labbé et Gendron, ne dépassent pas 0,30 et 0,45 de 914 ou de sulfarsénol deux fois par semaine, jusqu'à totaliser 6 grammes. Certains intercalent du bismuth ou du mercure.

4° Dans les syphilis nerveuses, Sicard (technique des doses faibles trihebdomadaires) préfère injecter dans les muscles ou dans les veines 0 cg. 30 de 914 ou de sulfarsénol trois fois par semaine, jusqu'à totaliser 6 grammes. Il faut souligner que ces petites doses ne mettent pas à l'abri de l'intolérance tardive : ictères, névrites, érythrodermies, et qu'il faut surveiller ces malades avec la même rigueur que lors des hautes doses de 0,90.

La technique de Vernes est différente, faisant une cure courte de vingt et un à vingt-huit jours.

Jules Renault, dans l'hérédo-syphilis urgente, a préconisé la technique de la dose maxima d'emblée, 0,015 milligrammes par kilo de poids de l'enfant.

*
* *

Quelle méthode choisir ?

C'est affaire d'opportunité. « En fait, dit M. Audry, on ne doit pas avoir un traitement systématique de la syphilis, chaque syphilitique exige son traitement. »

*
* *

Contre toute syphilis en activité, que l'infection en témoigne cliniquement ou sérologiquement, un traitement d'as-

saut, massif, est nécessaire pour essayer de juguler la maladie, et la réussite est assurée dans la majeure partie des cas.

Contre une syphilis sans manifestations ni cliniques, ni sérologiques constatées, soit au moment du premier examen du malade, soit après un traitement d'assaut, les cures de fond ou de consolidation semblent préférables. Dans le traitement d'assaut, il importe d'atteindre de hautes doses massives et des doses sériales sérieuses.

Dans le traitement de fond, la dose maxima paraît devoir être moins élevée, mais la dose véritable reste aussi haute comme chiffre que dans le traitement d'assaut; dans le traitement d'assaut, il s'agit de donner un coup de massue pour juguler le tréponème; dans le traitement de fond, il s'agit de réaliser l'imprégnation lente et continue de l'organisme pour atteindre le tréponème tapi dans un organe et protégé de façon ou d'autre contre une action médicamenteuse, insuffisamment prolongée.

Pour fixer les idées sur le traitement d'assaut, nous proposons les deux schémas suivants :

Le *premier* fait cinq cures dans la première année :

Première cure : As seul, en ajoutant Bi hebdomadaire après 0,60 de 914, afin de juger si le sujet est arsénorésistant. Arrêt de vingt et un jours.

Deuxième cure : As et Hg; arrêt de vingt et un jours.

Troisième cure : 12 Bi; arrêt de vingt et un jours.

Quatrième cure : 12 Hg (ou Bi); arrêt de vingt et un jours.

Cinquième cure : As.

Le *deuxième schéma* fait succéder six cures en un an :

As seul, Bi seul, Hg seul.

As seul, Bi seul, Hg seul.

Les intolérants aux novarsénobenzènes sont justiciables de traitement d'assaut par les sels de bismuth et de cures d'entretien mercurielles. Il sera bon de commencer le traitement par 24 injections intra-veineuses de cyanure de mercure de 0,01 à 0,02, par séries de huit, séparées par quatre jours d'intervalle.

Pour les cures d'entretien, ces intolérants supportent généralement les pillules d'hectargyre, deux par jour pendant 24 jours sur deux mois, soit 6 cures annuelles. C'est un type parfait de cure d'entretien.

D. — Le contrôle.

La clinique serait le meilleur des contrôles des résultats obtenus si elle ne demandait l'épreuve du temps. Nous avons mieux avec les examens sérologiques.

La réaction de Bordet-Wassermann et ses dérivés, méthode de Hecht-Sabrazès et Enkenstein en particulier, faite préalablement à tout traitement, puis recherchée en série par des mains compétentes, est généralement fidèle à la période primaire et secondaire; elle ne devient positive faible que vers le quinzième jour après le début du chancre et nettement positive que vers le 25^e jour. A la période secondaire, elle est à peu près toujours positive ou le devient (activation ou réactivation de Milian) après une injection ou deux de novarsénobenzol. Les réactions de floculation donnent des résultats intéressants, et Vernes a créé non seulement une méthode sérologique basée sur la floculation, mais une méthode thérapeutique qu'il a appelée syphilimétrie; basée sur la comparaison de l'état clinique, de la sérologie, du sérum sanguin et du liquide céphalo-rachidien du malade. Louée par les uns, critiquée par les autres, elle ne saurait laisser indifférent tout esprit médical soucieux de ne rien affirmer, de ne rien nier sans preuves. On ne peut encore juger si elle mérite l'excès de louanges ou de critiques qu'elle a fait naître. L'observation et le temps permettront de formuler un jugement sage, en toute indépendance.

Faut-il faire systématiquement, à titre de contrôle et de surveillance, la ponction lombaire chez tous les syphilitiques ? « Dans l'état actuel de mon expérience personnelle, écrit M. Petges, je ne la considère pas comme indispensable, mais comme devant être réservée à des cas particuliers. » D'ailleurs, ainsi que le dit très justement M. Ravaut, la plupart des malades en acceptent volontiers une, rarement deux ou plus (1).

E. — Les résultats.

En règle générale, les malades ainsi traités restent indemnes d'accidents, procréent des enfants sains. Les échecs proviennent des intolérances, des traitements irréguliers ou insuffisants.

V

Les traitements prophylactiques.

A. — Chez l'adulte.

Les traitements prophylactiques chez un adulte qui a couru des risques peuvent être réalisés de deux façons :

1° Dans les trois premières heures, et surtout dans la première heure, application de pommade au calomel de Roux-Metchnikoff. On sait qu'il existe des échecs et qu'en ce cas la syphilis est souvent déformée.

2° Traitement arsenical dans les premiers jours. A la suite des travaux expérimentaux de Levaditi et de Fourneau, on avait pensé obtenir la prophylaxie par ingestion de stovarsol; les échecs font préférer les injections de 914 ou de sulfarsénol. Pierre Fernet a démontré, par l'étude des échecs, que les traitements prophylactiques insuffisants pour empê-

(1) Quoi qu'il en soit, cet auteur est d'avis de la pratiquer à la fin de la troisième année. M. Sézary est plus partisan de la réaliser à la fin de la première année, ou au milieu de la seconde.

cher la syphilis la déformaient, en retardaient le début, atténuaient le chancre, supprimaient le ganglion, ou décapi-taient l'infection (syphilis sans chancre), ou la réduisaient soit à des syphilis secondaires, soit au B.-W.; par conséquent, pour éviter ces échecs, il faut faire un traitement d'un an aussi intense que si le chancre existait déjà.

Voici ce que pense le Professeur Petges à ce sujet :

« Je ne puis conseiller ces traitements administrés hypothétiquement en vue d'une contamination éventuelle (novarsénobenzol ou autres arsénobenzènes intra-veineux, sulfarsénol sous-cutané, stovarsol, tréparsol par voie buccale) que dans des cas exceptionnels, dans lesquels la contamination est presque fatale, chez un sujet marié par exemple. Encore faut-il être certain que la personne incriminée est bien atteinte d'accidents contagieux.

» En dehors des circonstances spéciales, il n'est pas bon d'entrer dans cette voie, puisque nous croyons guérir la syphilis, diagnostiquée au début du chancre. Trop d'abus peuvent naître de ce genre de traitement, demandé le plus souvent par des phobiques qu'il ne faut pas encourager. »

B. — Chez les hérédo-syphilitiques.

Ces traitements ont soulevé de nombreuses discussions, avant la procréation, pendant la grossesse, après la naissance. Ne pouvant ici détailler les discussions, nous nous bornerons aux conclusions pratiques.

Les indications des traitements sont les mêmes pour avant, pendant et après :

— Si la syphilis est en activité clinique ou sérologique chez l'un des deux parents. Le traitement de la mère puis de l'enfant s'impose si le père a un B.-W., même si la mère et l'enfant ont des B.-W. négatifs.

— Si le B.-W. négatif date de moins de deux ans chez le père, de moins de quatre ans chez la mère.

— Si des grossesses antérieures ont été malheureuses, même avec un B.-W. négatif.

— Si les enfants ont été imparfaits, ou s'il y a chez les parents des tares transmissibles.

Les cures avant la procréation seront adaptées à chaque cas, afin d'obtenir le maximum de résultats. Le meilleur traitement pendant la grossesse sera le 914 ou le sulfarsénol (sauf intolérance).

VI

Traitement de la syphilis héréditaire.

Les novarsénobenzènes, et surtout le sulfarsénol, très bien tolérés chez les enfants et les nourrissons, sont incomparablement plus actifs que le mercure, qui convient mieux, ici, comme chez l'adulte, pour les cures d'entretien. Ces sels de bismuth paraissent avoir, au dire de certains, peu d'indications pratiques chez l'enfant, car il sont moins maniables; plus difficiles à employer, plus susceptibles de provoquer des réactions locales fâcheuses. Nous verrons ce qu'il faut en penser. Les travaux des pédiatres, MM. Rocaz, Professeur Dupérié, Lartigau, ont bien établi la valeur des novarsénobenzènes chez les nourrissons comme chez l'enfant, et le Professeur Petges a vérifié l'efficacité et l'innocuité de ces traitements.

La voie intra-veineuse, peu pratique, inutilement compliquée, est à rejeter chez l'enfant, car elle n'est pas à la portée du praticien. Certains auteurs américains ont employé les injections intra-péritonéales de novarsénobenzol et ont vanté la rapidité des résultats. La voie sous-cutanée est sans contredit la meilleure à appliquer au nourrisson. Rares sont les incidents ou accidents consécutifs aux injections faites par cette voie chez l'enfant. L'activité des arsénobenzènes est assez grande pour que M. Rocaz ait pu dire de ce traitement : « Je lui reprocherai même, peut-être, de blanchir trop rapidement les malades et de donner ainsi à leur entourage, pour leur avenir, une fausse sécurité des plus dangereuses. »

Le mode d'emploi est le suivant : deux injections par semaine de sulfarsénol à la dose de 1 centigramme par kilog, soit 0 g. 02 par semaine et par kilog, en commençant par une faible dose, 0 g. 0025 par exemple, puis 0 g. 005, puis 0 g. 010, pour augmenter ensuite de 0 g. 010 par injection jusqu'à la dose maxima.

La cure comporte 20 injections et est suivie de quinze jours de repos environ, après lequel une cure mercurielle de quinze jours est faite par un des modes utilisés classiquement à cet âge : liqueur de Van Swieten, lactate neutre de mercure à 1/1.000^e, frictions mercurielles d'onguent gris, de pommade au calomel, etc. Ensuite, repos de trois à quatre semaines et recommencement deux à trois fois.

M. le Professeur Dupérié a été le premier à préconiser le traitement par le stovarsol *per os*, qui, entre ses mains, a donné d'excellents résultats.

VII

Nocivité des mauvais traitements.

La nocivité des mauvais traitements par l'arsenic est bien connue, « et mieux vaut pas d'arsenic, que mal le donner » ! (Ehrlich, Wechselsmann, P. Ravaut.) Ce sont les traitements arsenicaux trop courts, avec des arrêts trop longs, sans Hg ni Bi complémentaires, qui ont été la cause des viscéro-récidives et surtout des neuro-récidives. Mais une autre question a été discutée. Ne sont-ce pas les As qui ont causé des tabes, des P.G.C. précoces ? Gaucher l'avait soutenu dès 1911. C'est ainsi qu'au Maroc, la fréquence des accidents nerveux ne cesse d'augmenter, les malades ne voulant pas se soumettre à un traitement régulier (Lummau). Sezary a repris l'accusation. Citons simplement la conclusion de Jadassohn (*Archives de la clinique*, Saint-Louis, mars 1930).

« On a prétendu souvent qu'un traitement salvarsanique insuffisant, selon les conceptions actuelles de la syphilis ré-

cente, a augmenté le nombre des affections tardives graves. Cette opinion a été fondée au début, semble-t-il, sur le fait que, dans les commencements de traitement salvarsanique, alors qu'on se contentait d'une ou de deux injections et que la plupart du temps on ne donnait pas de mercure, le nombre des méningo et des neuro-récidives s'était tout à coup fortement accru. Parmi mes propres malades, ces méningo et neuro-récidives restèrent relativement nombreuses jusqu'à ce que je me fusse décidé à pratiquer toute une série de salvarsan et à y ajouter du mercure. Depuis des années, ces cas malheureux n'existent presque plus, soit parce que nos malades n'interrompent plus la cure après une ou deux injections, soit parce que nous associons du mercure ou du bismuth la plupart du temps dès le commencement. »

Cette affirmation de Jadassohn nous amène à parler maintenant des médications conjuguées dans la solidité du traitement de la syphilis.

VIII

Les médications conjuguées.

Devant les insuccès que peuvent donner le 914 ou le bismuth dans le traitement de la syphilis, on s'est demandé si l'association de ces deux médicaments ne donnerait pas des résultats plus constants.

Il ne faut pas croire que la méthode des traitements mixtes conjugués soit nouvelle. Elle est, au contraire, connue depuis longtemps. Gibert, Donovan-Ferrari, avaient associé le mercure à l'iodure. Aujourd'hui, le traitement iodo-mercuriel peut encore être utilisé avec profit dans le traitement de la syphilis tardive : voici une formule modifiée de sirop de Gibert.

Biodure de mercure	20 cg.
Iodure de potassium	20 g.
Eau distillée	40 cc.
Sirop d'écorce d'oranges amères	300 cc.

Deux cuillerées à soupe, ou 30 cc., contiennent 2 centigrammes de biodure de mercure et 2 grammes d'iodure de potassium.

On donne une ou deux cuillerées à soupe de cette préparation par jour, pendant quinze ou vingt jours consécutifs.

En 1913, Brocq, Ravaut, avaient associé l'arsenic et le mercure. Ce traitement arséno-mercuriel est encore utilisé par les syphiligraphes. Lorsqu'en mai 1921, le bismuth a été introduit dans la thérapeutique antisyphilitique, Sézary et Pomaret se sont proposés de réaliser le traitement mixte conjugué arséno-bismuthique, après s'être assurés, par des recherches expérimentales sur le lapin, de l'innocuité de cette association. Depuis dix ans, cette association thérapeutique a fait ses preuves. Elle est adoptée par de nombreux syphiligraphes, tant en France qu'à l'étranger. Elle semble être un des moyens les plus efficaces que nous puissions opposer à la syphilis précoce.

Résumons sa technique, sa posologie, ses indications.

Soulignons d'abord qu'il s'agit d'un traitement mixte conjugué et non alterné. Le malade reçoit en même temps une série d'injections de novarsénobenzol et de bismuth, aux doses normales, c'est-à-dire 6 à 7 grammes du premier et 15 à 20 injections du second.

On pratique dans une même séance, l'une immédiatement avant l'autre, les injections d'arsenic et de bismuth. Faits à des jours différents, ces traitements occasionneraient une perte de temps trop considérable pour le malade et absolument inutile. Ainsi, au début, alors que les injections des petites doses de 914 (15, 30, 45, 60 cg.) sont espacées les unes des autres de deux à cinq jours, on fait l'injection intramusculaire de bismuth aussitôt après l'injection intra-veineuse arsenicale. A partir de la dose de 60 centigrammes de 914, il devient nécessaire de laisser un intervalle de six à sept jours entre deux injections. On fait alors une première injection de bismuth après l'injection de 914, et on en intercale une autre trois jours plus tard, entre les deux injections arsenicales. De

cette façon, à dater de ce moment, le malade reçoit chaque semaine une injection de 914 et deux injections de bismuth.

Si le malade est vigoureux et indemne de toute tare organique, on peut encore simplifier la technique du traitement. A partir de la dose de 60 grammes de 914, on emploiera une double dose de bismuth. Ainsi donc, par la suite, une seule fois par semaine, on injectera la dose de 914, et aussitôt après la double dose de bismuth. De cette façon, la perte de temps pour le malade n'est pas plus grande que celle qu'occasionnerait le traitement arsenical seul.

Comme préparation bismuthique, on fait le plus communément du bivatol. A côté du 914, qui agit brutalement, mais pendant peu de temps, car il s'élimine rapidement, il convient d'employer une médication qui s'absorbe lentement et dont l'action se fait sentir quand celle de l'arsenic est achevée. C'est pour cette raison que pas une fois sur un nombre considérable de cas on ne constate d'hémo-récidives ou d'accidents quelconques par ce mode de traitement.

Etant externe dans le service du Professeur Petges, nous avons nous-même pratiqué le traitement conjugué As-Bi. Sur 16 malades subissant ce traitement, nous n'avons eu l'occasion d'enregistrer aucun incident, aussi minime soit-il.

Les lésions syphilitiques, continuellement attaquées par un agent tréponémicide, ne peuvent, en effet, se réactiver, comme cela se produit quelquefois au cours du traitement arsenical. Aussi est-il inutile de faire précéder la série d'injections arséno-bismuthiques d'injections de cyanure, comme il est prudent de le faire avant une série de 914 seul.

Ainsi l'activité thérapeutique de la médication « *conjuguée* » arséno-bismuthique est considérable, bien supérieure à la médication « *associée* » arséno-bismuth.

Disparition rapide des accidents cutanéomuqueux de la syphilis précoce.

La réaction de Wassermann reste négative ou le devient rapidement.

Le liquide céphalo-rachidien est normal à la fin de la première année du traitement d'attaque.

Ce traitement mixte est indiqué :

1° Dans la syphilis primo-secondaire;

2° Dans les lésions graves plus ou moins tardives, qui mettent rapidement en danger la vitalité des tissus (artérite des centres nerveux ou des membres, gomme du voile du palais) ou celles qui sont rebelles ou lentement accessibles au traitement simple usuel;

3° Dans la prophylaxie de la syphilis héréditaire : Le traitement arséno-bismuth, qui est parfaitement toléré par les femmes enceintes dont le fonctionnement du foie et des reins est normal. Les contre-indications de traitement conjugué sont exactement celles des traitements simples arsenical et bismuthique. S'il y a intolérance ou si une complication survient, on reconnaît facilement celui des deux médicaments qui est responsable. S'il faut suspendre une des deux médications, on n'a jamais d'hésitation.

IX

Indications et contre-indications des arsénobenzènes.

A. — Indications.

Jusqu'à plus ample informé et sauf intolérance, nous croyons indispensable de faire de l'arsenic dans :

1° Syphilis primaire avant que le B.-W. devienne positif, donc dans les quinze premiers jours;

2° Syphilis urgente, qui détruit, par exemple syphilis maligne, qui ronge une paupière, qui creuse;

3° Grossesse;

4° Syphilis intolérante aux autres médicaments;

5° Syphilis cliniques ou sérologiques rebelles aux autres médications;

6° Syphilis récidivant sans cesse malgré les autres cures;

7° Diagnostics douteux et urgents (lésion de la langue, pour laquelle on doit décider d'une opération);

8° Syphilis dangereuse socialement, et qu'il importe de rendre non contagieuse dans le minimum de temps : prostituée; mari n'ayant pas encore contaminé sa femme.

B. — Contre-indications.

Nous croyons pouvoir réduire la douzaine des contre-indications d'Ehrlich à trois contre-indications :

1° Mauvais état viscéral, surtout du foie, de la surrénale, des reins, jugé par l'examen clinique et biologique, en pratique urobilinurie, pression artérielle, albuminurie, azotémie, d'où la contre-indication fréquente chez les viscéraux, diabétiques, alcooliques, et chez les sujets dépassant la cinquantaine.

2° Etat hémogénique et tendance aux hémorragies (purpura), ce qui constitue une contre-indication formelle.

3° Etat de sensibilisation ou anaphylaxie, surtout l'encéphalite et l'érythrodermie.

Nous avons essayé, en étudiant les arsénobenzènes, de donner une idée générale du traitement de la syphilis. Nous ne saurions terminer cet exposé sans dire quelques mots des transformations que ces médicaments arsenicaux subissent dans l'organisme, et par quelles voies est assurée leur élimination.

X

Transformations de l'arsenic dans l'organisme.

Une fois introduits dans l'organisme, les arsénobenzènes subissent des transformations complexes que les travaux de Fleig (de Montpellier) et de Danysz nous ont appris à connaître.

Certains, le 606 et le luargol donnent, avec l'acide carbonique libre et le biphosphate de chaux, des composés d'abord

insolubles; ces composés, en présence des bases organiques contenues dans le plasma et englobés par les leucocytes, se solubilisent grâce à des anticorps spéciaux, les lysines, en donnant des produits nouveaux qui agissent sur le tréponème, soit en le détruisant, soit en réduisant sa propriété reproductrice.

Le novarsénobenzol et le sulfarsénol, qui ne sont pas influencés par l'acide carbonique, le bicarbonate de soude, le chlorure de sodium, et qui ne forment que très lentement, avec le biphosphate de chaux, des composés insolubles, seront, le plus souvent, utilisés avant d'avoir le temps de s'insolubiliser.

XI

Élimination des arsénobenzènes.

L'élimination des arsénobenzènes a été étudiée par MM. Jeanselme et Beugrand, Fleig, Danysz, Bornstein, Le Chatellier et Galonnier, Duret. Si nous comparons les courbes de l'élimination de l'arsenic par les voies urinaires, nous voyons que, quel que soit le produit injecté, la courbe est à peu près la même pour un même mode d'injection:

A la suite d'injections intra-veineuses, l'arsenic apparaît dans l'urine dès la première heure; la quantité d'As éliminé croît dans la première journée, passe par un maximum et décroît rapidement les troisième et quatrième jours, jusqu'au septième, où elle devient presque nulle. Après les injections intra-musculaires d'arsénobenzènes, l'arsenic n'apparaît dans l'urine que vers la fin de la deuxième heure, le maximum d'élimination se fait vers le deuxième jour, puis la courbe décroît jusqu'au huitième jour; à ce moment, la quantité d'arsenic éliminé devient presque inappréciable.

Cette étude du métabolisme des composés organiques d'arsenic employés en thérapeutique syphilitique a été reprise par MM. les Docteurs Lévy, Bing et Ferrand. Ces auteurs exposent d'abord les difficultés des méthodes employées et les causes d'erreur dues :

1° à l'absence complète de réactions types, spécifiques non seulement d'un corps donné ou voisin, mais même d'un ensemble de corps à fonctions identiques;

2° à ce que les réactions colorimétriques employées, très sensibles, réagissent parfois colorimétriquement avec les autres corps éliminés, étrangers aux arsenicaux recherchés;

3° à ce que l'arsenic métalloïdique, mis en évidence avec l'appareil de Marsh, après destruction des matières organiques, ne donne pas une idée réelle de l'élimination des arsénobenzènes, car l'architecture moléculaire de ces corps est complètement détruite; on dose ainsi l'arsenic lui-même et non les composés organiques complexes sous la forme desquels il est éliminé.

MM. Levy Bing et Ferrond ont fait leur étude en ne prenant qu'un seul sujet. Ils ont étudié chez ce sujet la physiopathologie de son foie, de ses reins, de son tractus digestif; précautions essentielles qui n'avaient jamais été prises avant eux.

Les courbes d'élimination ont été dressées après l'introduction des arsénobenzènes par la voie veineuse, intra-musculaire, stomacale, intestinale, par la peau. Mais les auteurs ont employé pour ces travaux une méthode colorimétrique qu'ils indiquent eux-mêmes comme non rigoureuse, le dosage s'effectuant directement dans l'urine, milieu essentiellement coloré et complexe.

Les recherches de MM. Morel et Moriquand, de L. Garnier, Roussin, Brouardel et Pouchet, ont démontré qu'une grande quantité d'arsenic s'élimine par les autres voies naturelles d'excrétion, poils, ongles, sueurs, etc.

M. Danysz a prouvé que le rapport entre la quantité éliminée par les urines et celle éliminée par les matières fécales était variable avec les sujets et soumis à aucun coefficient spécial. Il résulte en outre de ces études que l'arsenic, retenu par l'organisme, est minime, « se fixe au hasard, dit Jean-selme, et l'on ignore quel est le déterminisme qui préside à sa localisation ».

CHAPITRE II

LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DES ARSENOBENZENES TRIVALENTS ET PENTAVALENTS

I

Les avantages.

1° ARSENICAUX TRIVALENTS. — L'action de l'arsenic trivalent sur le chancre est vraiment remarquable. En quelques jours, l'induration disparaît, et, en deux semaines, l'épidermisation est achevée. Salmon et Browne, chez les syphilitiques traités par le novarsénobenzol, ont pu constater en un temps très court (cinq heures en moyenne) l'immobilisation, la raréfaction, puis la disparition totale des tréponèmes. Cette rapidité d'action a une portée sociale considérable. Grâce à la thérapeutique arsenicale, les malades sont blanchis en quelques jours. Les dangers de contagion sont ainsi énormément réduits.

L'adénopathie, par contre, régresse plus lentement. Lorsqu'on traite le malade à la phase préhumorale et selon les règles, les réactions sanguines ne deviennent jamais positives, ce qui montre bien l'efficacité de la médication.

L'activité du novarsénobenzol sur la syphilis secondaire est également très puissante. La roséole et les papules s'effacent en quelques jours. Les plaques muqueuses se cicatrisent aussi vite. Ici encore les adénopathies généralisées sont plus lentement influencées.

C'est surtout dans la syphilis maligne précoce que l'arse-

nic trivalent révèle sa grande puissance thérapeutique. Cette forme, qui était jadis rebelle au mercure, est facilement enrayée par lui. Deux ou trois injections suffisent pour amorcer la cicatrisation des lésions ulcéreuses disséminées sur tout le corps.

Dans la syphilis tertiaire, enfin, le novarsénobenzol jouit encore d'une forte activité sur les gommés cutanées ou osseuses. Mais il n'en est pas de même sur les lésions viscérales.

A la période secondaire, la réaction de Bordet-Wassermann n'est pas influencée avec la même rapidité que les accidents cutanéomuqueux. En général, il faut deux séries d'injections pour rendre la séro-réaction négative. Heisingfeld (de New-York), sur 213 cas, accuse 79 p. 100 de cas où la réaction, de positive, devient négative; 6 p. 100 des cas où elle s'affaiblit.

Quant au liquide céphalo-rachidien, ses altérations apparaissent au cours de la première année. Après le traitement, le syndrome humoral devient négatif dans 61 p. 100 des cas. Dans un tiers des cas, il n'y a pas d'amélioration appréciable. La négativité est obtenue dans 47 p. 100 des cas de positivité complète et dans 78 p. 100 des cas de positivité incomplète. Elle s'obtient d'autant mieux que la positivité complète est plus jeune.

Il faut signaler, enfin, les heureux effets sur la descendance des malades traités par le novarsénobenzol : les enfants peuvent naître sains, si les mères sont traitées pendant la grossesse et au début de celle-ci.

Dans la syphilis héréditaire tardive, on obtient la guérison clinique, la séro-réaction se modifiant parfois assez difficilement.

2° ARSENICAUX PENTAVALENTS. — L'arsenic pentavalent a une action infiniment moins puissante que le 914 sur l'infection syphilitique en général, ainsi que l'avaient dit Ehrlich et Hata, et ainsi que l'avait confirmé Pomaret dès 1923. Mais il a certaines indications spéciales où il se montre manifestement supérieur à l'arsenic trivalent.

Par la voie sous-cutanée, il a une bonne action cicatrisante et résolutive sur les lésions des téguments de la syphilis secondaire. Par contre, son action sur la réaction de Wassermann est extrêmement lente. Expérimentalement l'action spirillicide des arsenicaux pentavalents est nettement plus faible que les arsenicaux trivalents, le rapport est de 1 à 3 (Sézary, Pomaret).

Par la voie buccale, l'activité des arsenicaux pentavalents est comparable à celle des arsenicaux trivalents administrés par la même voie, car ils résistent mieux que ceux-ci à l'action des sucs digestifs.

Mais les arsenicaux pentavalents ont une action élective sur la syphilis nerveuse parenchymateuse (Sézary, Barbé, Lorenz). Dans les traitements de consolidation de la syphilis ils rendent de grands services à titre préventif contre les complications nerveuses. Mais c'est dans la paralysie générale confirmée que le stovarsol sodique et la trypanamide trouvent leur indication majeure et sont utilisés avec le plus grand avantage pour le malade.

En 1930, à Bordeaux, le Docteur Léon Vrignaud a consacré sa thèse inaugurale à l'étude des arsenicaux pentavalents, et en particulier de l'Arsaminol dans le traitement de la syphilis.

Il a soumis une cinquantaine de malades de la Clinique et du Dispensaire de Bordeaux à ce traitement, et il est arrivé aux résultats suivants :

Sur 21 malades traités par l'Arsaminol, présentant des accidents primitifs, la moyenne des temps de cicatrisation des chancres fut de dix-sept jours.

Dix-huit malades, présentant des accidents secondaires, ont cicatrisé leurs lésions en quinze jours en moyenne.

Sur les réactions sérologiques, l'Arsaminol a agi d'une façon favorable maintenant la négativité de la réaction de Hecht chez dix-sept malades et amenant la négativité de six réactions positives.

Il conclut à l'efficacité du traitement d'attaque par ce sel

d'arsenic très maniable, dont il a enregistré trois ou quatre échecs sur les cinquante malades soumis à ce mode de traitement, qu'il déclare « bien toléré en général, discret, efficace et très utile dans le traitement de la syphilis nerveuse ».

II

Les inconvénients.

Les accidents.

Une médication aussi « héroïque » ne va pas sans inconvénients. L'un des moindres, qui rentre cependant en ligne de compte pour certains malades, est le coût du produit. Peut-être aussi, certains d'entre eux se soumettraient-ils plus volontiers au traitement, s'ils pouvaient le supporter sans inconvénients et s'ils toléraient avec une facilité inouïe, comme les Arméniens ou les peuples de race indo-européenne, les séries qui leur sont imposées. Malheureusement, la littérature médicale s'enrichit d'année en année de publications trop nombreuses sur les complications, les incidents, les accidents graves, parfois mortels provoqués par les arsenicaux, pour que le premier réquisitoire prononcé contre eux, en 1912, par le Professeur Gaucher, ne se trouve aujourd'hui que trop justifié. Les merveilleux résultats cliniques observés dès l'apparition du 606 firent négliger les accidents. Ils furent nombreux pendant la guerre. On les a peu ou pas signalés. De 1920 à 1923, on publie quantité d'accidents souvent graves survenant dans des circonstances tout à fait imprévues, en dehors de toute faute médicale, de toute prédisposition personnelle décelable. Ces imprévus ont suffisamment impressionné l'opinion pour que la masse des praticiens ait accueilli avec un soupir de soulagement les injections arsenicales sous-cutanées d'abord, l'avènement du bismuth ensuite.

Fréquence des accidents.

Il ne semble pas actuellement que la proportion des accidents sérieux ou mortels soit supérieure à celle observée autrefois, au contraire. Les crises nitritoïdes, les apoplexies séreuses, les réactions de Herxheimer, les cas de morts, sont en décroissance, en raison de l'emploi de plus en plus modéré des arsénobenzènes par la voie intra-veineuse. Ce qui est plus inquiétant, c'est la fréquence des accidents éloignés : hépato, neuro-récidives, angine agranulocytaire. Quant aux petites intolérances provoquées, par le sulfarsénol en particulier, quelquefois par les pentavalents, ou encore par les trivalents et les pentavalents à la fois, elles semblent devenir de plus en plus nombreuses, comme nous l'ont montré les statistiques, portant sur 1.100 malades en traitement au Dispensaire et à la Clinique dermatologique de Bordeaux, pendant ces six dernières années 1927-1932. Pour les arséno-résistances, elles occupent actuellement une place trop grande en syphiligraphie, pour qu'elles nous paraissent justiciables d'une étude détaillée en un chapitre spécial.

Faut-il donner, pour fixer les idées, quelques chiffres récapitulatifs, des incidents, accidents ou décès observés depuis une quinzaine d'années ?

En 1919 et 1920, on constate, en France et à l'étranger, de véritables séries de crises nitritoïdes graves, suivant les milieux et les séries de médicaments.

En 1921, Milian publie 27 cas de crises nitritoïdes sur 532 malades.

A Lille, on publia en 1924 (thèse de Fernet) les statistiques suivantes portant sur 6.000 injections :

Crises nitritoïdes, 8;

Ictères, 7;

Dermites, 9.

Dans le *Tunis Médical* (nov. 1922), Jamin publie un relevé des travaux du dispensaire, se chiffrant par 101.914 injections :

Crises nitritoïdes, 47;
Intolérances, 23;
Erythèmes arsenicaux, 15;
Ictères, 4;
Mort, 1.

Pour les accidents mortels, Renault, en 1913, réunit 259 cas de morts publiés en trois ans dans tous les pays.

En 1913 aussi, Jamin publie :

Cas de morts :

1910 : 10 cas;
1911 : 55 cas;
1912 : 35 cas.

Jamin et Leredde, en 1924, réunissent 184 cas de morts publiés par divers auteurs :

104 après la 1^{re} injection de novarsénobenzol;
55 après la 2^e injection;
13 après la 3^e injection;
8 après la 4^e injection.

Les statistiques plus récentes de ces cas de mort sont plus rassurantes, et l'on ne relève pas de chiffres susceptibles de donner une inquiétude trop grande à ce sujet.

En 1928, cependant, M. Spillmann publie deux cas de mort à la suite d'injections intra-veineuses d'arsénobenzol. A Bordeaux, ces accidents ne sont presque plus signalés.

Pour bien mettre en évidence combien la proportion des petites intolérances est grandissante, nous aurions voulu placer à côté de notre statistique locale quelques chiffres français et étrangers. Nous avons demandé un peu partout de bien vouloir nous les communiquer, mais les réponses ont

été rares. Nous nous sommes contenté de la statistique que nous avons établie nous-même sur le roulement des 1.100 malades fréquentant le Dispensaire et la Clinique dermatologique de M. le Professeur Petges.

1927. Intolérants au :

Novarsénobenzol, 4;
Sulfarsénol, 5.

1928. Intolérants au :

Novarsénobenzol, 3;
Sulfarsénol, 7.

1929. Intolérants au :

Novarsénobenzol, 3;
Sulfarsénol, 9;
Acétylarsan, 1.

1930. Intolérants au :

Novarsénobenzol, 6;
Sulfarsénol, 16;
Acétylarsan, 4;
Sulfarsénol-acétylarsan, 6.

1931. Intolérants au :

Novarsénobenzol, 10;
Sulfarsénol, 24;
Acétylarsan-arsaminol, 9;
Sulfarsénol-acétylarsan, 7.

1932. Intolérants au :

Novarsénobenzol, 7;
Sulfarsénol, 39;
Acétylarsan-arsaminol, 8;
Sulfarsénol-acétylarsan, 9.

Ce qui retient l'attention dans cette statistique, c'est la courbe progressivement ascendante des intolérants au sulfar-

sénol. Cette intolérance se manifeste en moyenne à partir des doses, 0 g. 30, 0 g. 36.

Les accidents par le novarsénobenzol intra-veineux restent stationnaires, car cette voie d'administration est de moins en moins employée.

Par contre, le nombre des malades intolérants aux trivalents (sulfarsénol sous-cutané) et tolérants aux pentavalents, ou bien intolérants aux trivalents et aux pentavalents, augmente sensiblement depuis ces dernières années.

Nous allons examiner rapidement ce que sont ces accidents et comment ils se manifestent.

A. — Accidents consécutifs à l'administration des arsenicaux trivalents.

PETITS SIGNES D'INTOLÉRANCE.

Nous plaçons ici les petits signes d'intolérance à l'arsenic, auxquels il faut attacher une grande importance, car leur connaissance permet bien souvent d'éviter des accidents graves.

Il est bien rare qu'un malade présente d'emblée et dès la première injection un accident sérieux. Le plus souvent, en présence d'un accident survenant au cours d'une série d'injections, l'interrogatoire permet de retrouver de petits signes d'intolérance : signal d'alarme, qui, compris à temps, aurait conseillé la prudence (doses plus faibles, plus espacées) et fait éviter l'accident.

a) Pendant l'injection, le malade accuse un goût alliacé ou éthéré, ou des nausées pouvant aller jusqu'au vomissement (cet incident est surtout fréquent avec le sulfarsénol).

b) A peine a-t-on terminé l'injection que le malade présente une légère congestion de la face, accompagnée soit d'une petite toux, soit d'éternuements; plus rarement, on note de la pâleur du visage.

c) Dans les heures qui suivent l'injection, se produit une élévation thermique avec ou sans frissons, durant en général

deux heures, accompagnée ou non de céphalée, parfois de diarrhée, de vomissements, le tout fugace. Le malade retrouve le lendemain son état normal. Seule subsiste quelquefois une légère fatigue, dont il faut tenir compte.

ACCIDENTS.

1° Accidents locaux.

Les accidents locaux ne nous arrêteront pas. Ils sont le fait, pour les arsenicaux introduits par voie veineuse, d'un défaut de technique dans l'injection (émission de liquide en dehors de la veine, douleurs violentes, œdème péri-vasculaire). On a signalé des phlébites (dues à l'emploi de certains sels trop concentrés), des abcès, des phlegmons, des névrites avec atrophie, des kystes arsenicaux rebelles et douloureux.

2° Accidents généraux immédiats et bénins.

a) RÉACTION DIGESTIVE. — Quelques minutes après l'injection, le malade se plaint d'une compression douloureuse au creux épigastrique, avec irradiation lombaire et abdominale. Puis diarrhée avec évacuation brusque pouvant durer plus ou moins longtemps.

b) RÉACTION NERVEUSE. — C'est la syncope purement nerveuse à la suite d'une piqûre chez un sujet émotif ou étant resté à jeun trop longtemps (observation communiquée par le Professeur Petges, thèse de Melon, Bordeaux, 1919).

3° Accidents généraux immédiats et sérieux.

a) LA CRISE NITRITOÏDE DE MILIAN. — Soit au cours, soit immédiatement après l'injection intra-veineuse, soit dans les heures qui suivent l'injection sous-cutanée, le malade accuse une sensation de chaleur intense, la face et les pupilles se congestionnent, accompagnée de sensation de constriction thoracique avec angoisse, de douleurs épigastriques, de céphalée violente. Une toux quinteuse survient, s'accompa-

gnant ou non de vomissements avec adynamie complète.

Ces phénomènes dramatiques s'apaisent en général assez vite, et sont suivis d'une pâleur qui contraste avec la congestion du début. Ce malade ne ressent plus qu'une lassitude extrême.

Le tableau clinique peut n'être pas aussi complet.

On peut assister à des crises nitritoïdes larvées. D'autres fois, le sujet se plaint d'une barre intestinale suivie d'une évacuation diarrhéique séreuse et brûlante au passage.

On signale aussi la crise nitritoïde blanche, où le facies est pâle, cadavérique, accompagné d'un état de schok.

Rares sont les formes hémorragiques, avec taches purpuriques, hématoméses, hématuries ou sialorrhée sanglante.

Plus fréquente est la forme dyspnéique et asthéniforme.

La crise nitritoïde viscérale décrite par Gougerot (1922) consiste surtout en douleurs polyarticulaires, névrites diverses, œdèmes survenant très rapidement (cinq minutes) à la suite de l'injection et persistant deux, trois ou quatre jours.

b) ACCIDENTS MORTELS. — A vrai dire, ces accidents sont rares. Dans la statistique de Leredde et Kuenemann (1919), nous ne trouvons que 4 cas de mort rapide, c'est-à-dire trois heures et demie, quatre heures, cinq heures, après l'injection.

Dans les communications faites de 1927 à 1932 en France et à l'étranger, nous relevons 6 cas, dont 2 survenus en Italie. Ces accidents peuvent être imputables soit au médicament, soit à l'individu, le plus souvent à un état d'idiosyncrasie spéciale ou à une altération déjà très prononcée d'un appareil quelconque, aortite, myocardite, néphrite en évolution.

4° *Accidents médiats et éloignés.*

Ces accidents peuvent survenir dans les trois ou quatre jours qui suivent l'injection ou plus tardivement.

1. *Petits accidents.* — Deux à trois jours après l'injection, le malade présente de la diarrhée. En même temps, céphalée, température (39, 39,5) et vomissements. La fièvre persiste

quelques jours, les urines, diminuées, sont le plus souvent albumineuses, puis tout rentre dans l'ordre. Ces réactions plus ou moins tardives sont une contre-indication formelle à poursuivre la médication.

2. *L'apoplexie séreuse du troisième jour.* — Le synonyme « encéphalite hémorragique » est beaucoup plus employé à l'étranger. Il s'agit d'un malade qui en est à sa première ou deuxième injection, qui a pris auparavant des arsenicaux ou non, recevant une dose faible ou forte, peu importe. Deux jours se passent sans incidents notables. Le malade peut même présenter un certain degré d'euphorie, puis, au début du troisième jour, il est pris brusquement de céphalée avec nausées et vomissements qui deviennent rapidement sanglants. Puis surviennent une agitation extrême, des crises épileptiformes, avec phase clonique et tonique. Ces crises, d'une durée d'une minute environ, deviennent de plus en plus fréquentes, puis le malade tombe dans le coma et meurt au quatrième jour.

Ces accidents surviennent le plus souvent chez des malades jeunes. La question reste en suspens pour savoir si l'apoplexie séreuse est vraiment due à la toxicité des arsenicaux et si les lésions cérébrales observées proviennent de la syphilis ou du salvarsan.

3. *Les accidents cutanés.* — Les accidents cutanés sont assez fréquents. Nous n'en avons observé cependant que 8 cas en trois ans, à Bordeaux (1929-1932).

— Les érythèmes locaux localisés au bras piqué, œdème rouge avec impression de lourdeur persistante dans tout le membre.

— Le prurit siégeant aux extrémités sans altération des téguments. Rare et passager.

— L'urticaire est plus fréquent (15 cas observés au Dispensaire de Bordeaux, 1930-1931). Il est localisé à la face ou au bras, s'accompagne de prurit et d'une légère ascension ther-

mique. C'est un petit signe d'intolérance recommandant la prudence.

— Une réaction cutanée assez curieuse est celle que Milian appelle « l'érythème du neuvième jour ». Elle est due à des actions biotropiques indirectes très intéressantes et dont nous parlerons à propos de la pathogénie. Signalons seulement que c'est un érythème généralisé apparaissant autour du neuvième jour après l'injection intra-veineuse, et qui disparaît en quelques jours. Cet incident n'est pas une contre-indication à poursuivre le traitement.

Ce n'est pas un érythème toxique à proprement parler.

— Un véritable accident d'imprégnation toxique est l'*érythrodermie vésiculo-œdémateuse*. Le prurit est le signal d'alarme, puis apparaissent rougeur de la peau, gonflement, œdèmes, jusqu'à simuler aux paupières l'œdème brightique, le tout sans albumine. Cette érythrodermie évolue en deux jours : ou bien vers la desquamation générale (érythrodermie exfoliante), ou bien vers une eczématisation générale (forme suintante). A la faveur de l'érosion peuvent se produire des phénomènes d'infection générale (broncho-pneumonie, entérites, etc.), qui aggravent beaucoup le pronostic.

En somme, c'est une véritable crise nitritoïde chimique, vaso-dilatation paralytique, avec exsudation séreuse, sans albumine dans les urines, c'est-à-dire sans trace d'inflammation rénale.

— L'éruption scarlatiniforme est importante. Elle est en général le signe d'une intoxication profonde et peut, si l'on persiste dans le traitement, revêtir le type des grandes érythrodermies exfoliatrices.

— Les éruptions vésiculaires sous forme de poussées d'herpès semblent avoir diminué de fréquence depuis l'abaissement des doses.

— Les dermites et les dermatites s'observent rarement (deux cas au Dispensaire de Bordeaux de 1927 à 1932).

4. *La réaction de Herxheimer.* — Lacapère préfère à cette dénomination celle de « réaction congestive locale ». Cette réaction se traduit par une accentuation des lésions syphilitiques visibles ou par l'apparition de crises viscérales intenses, démontrant une réaction congestive autour des lésions latentes. « Il est habituel, dit Clément Simon, de voir après la première injection le chancre devenir turgescent, la roséole plus apparente, les papules plus rouges, les gommès augmenter de volume et même s'altérer. Les réactions congestives locales s'atténuent à chaque nouvelle injection et ne tardent pas à disparaître. On comprend l'importance des réactions congestives quand on a lieu de supposer l'existence d'une lésion cérébrale, cardiaque, rénale et laryngée. »

5. *Les accidents hémorragiques* sont de deux ordres : purpuras infectieux du neuvième jour (3 cas observés à Bordeaux, 1929-1932) ou bien hémorragies diverses (hématémèses, hématuries, hémoptysies, gingivorragies, ecchymoses), phénomènes qui peuvent devenir très graves et amener la mort du sujet. Ces derniers accidents sont rares, et ils ne font que mettre en évidence une hémophilie du sujet que révèle l'enquête familiale. Cependant, il est incontestable, d'après les travaux de Flandin et Franck, que « l'injection de tout arsénobenzène rend le sang incoagulable pendant un certain temps. Chez un sujet normal, cette incoagulabilité est temporaire, et sans inconvénients. Chez un hémogénique, l'incoagulabilité peut atteindre un degré dangereux » (Société française de dermatologie et syphiligraphie, 1922). Au reste, ces cas hémogéniques paraissent rares, L. E. Weil en a seulement réuni une dizaine d'observations.

6. *Accidents viscéraux :*

a. *Les ictères.* — Les syphiligraphes sont encore très divisés sur cette question.

Les uns considèrent l'ictère comme une intoxication arsenicale, les autres comme une hépato-récidive, et enfin,

opinion émise récemment, comme un banal ictère catharral. Si l'ictère se manifeste au cours du traitement, ictère précocé, ictère inter-thérapeutique de Milian, nous pensons qu'il faut le considérer comme d'ordre toxique et dû aux arsénobenzènes.

Hudelo a publié des cas nombreux d'ictères survenus avec ces mêmes séries de novarsénobenzol. Les ictères tardifs apparaissent deux ou trois mois après la fin du traitement et sont d'interprétation beaucoup plus délicate. Faut-il les mettre sur le compte d'altérations tardives du foie par l'arsénobenzol, ou bien, comme le pensent Milian, Masson, en faire des hépato-récidives?

Mais le foie, sensibilisé par l'arsénobenzène, n'offrirait-il pas une vulnérabilité spéciale aux tréponèmes, et l'ictère dans ce cas ne serait-il pas une manifestation de la syphilis?

« Cette théorie implique la reprise du traitement spécifique, mais non du traitement arsenical. Cette façon de voir concilie les deux opinions, et nous paraît, sans trancher le différend, la plus plausible. » (H. Montlaur.)

Que l'ictère soit précocé ou tardif, il ne présente pas de symptomatologie spéciale, et son tableau clinique est celui de l'ictère catarrhal banal, avec toutes ses modalités. Rarement, c'est le tableau de l'ictère grave, mortel par atrophie jaune aiguë du foie.

β. Les albuminuries. — Ces albuminuries peuvent être durables. Elles peuvent être occasionnées par une congestion locale due à une intolérance particulière. Non seulement l'arsenic s'élimine mal, mais il peut être très nocif pour le rein lésé et aggraver ses troubles préexistants, entraînant ainsi une néphrite possible. C'est pourquoi il est absolument indispensable d'examiner très soigneusement les urines du malade, même s'il ne présente aucun signe rénal. Lorsqu'il y a albuminurie, le traitement ne doit commencer qu'après vérification de l'état des fonctions rénales; suivant le conseil de Gaucher, il faut faire le rapport azoturique.

γ. Dans la *tuberculose pulmonaire* à tendance hémoptoïque, l'arsenic, diminuant la coagulabilité du sang, peut déclencher des hémorragies, se traduisant par des hémoptisies quelquefois foudroyantes.

δ. Chez les malades porteurs de *lésions cardiaques* orificielles bien compensées, l'arsenic est volontiers utilisé, à condition de surveiller avec le plus grand soin l'action des médicaments sur le cœur. Chez les syphilitiques secondaires en pleine asystolie, il faut agir avec prudence, car leurs organes ne fonctionnant pas normalement, les intolérances médicamenteuses prennent chez eux une allure très grave.

7. *Angines agranulocytaires*. — L'étiologie des angines agranulocytaires était liée, autrefois, à une étiologie cryptogénétique. Sans méconnaître actuellement cette étiologie, on tend à lui substituer une étiologie toxique. Dans l'observation rapportée par Jacquelin, Celice et Langlois, le novarsénobenzol est le toxique causal. Depuis longtemps d'ailleurs l'action agranulocytaire du 914 sur la formule sanguine avait été notée.

L'observation publiée par Mazet et Damas (de Nice) est intéressante, car il s'agit d'un jeune homme ayant présenté un syndrome d'agranulocytose, alors qu'il était en traitement par le novarsénobenzol. Vingt jours après la dernière injection du novarsénobenzol (0 g. 90), ce malade présente des gingivorragies abondantes et continues. Un peu de méléna, la fièvre apparaît ensuite. L'amygdale est très infiltrée, et présente une ulcération nécrotique de la dimension d'une pièce de 1 franc. On note une adénopathie sous-maxillaire gauche.

La numération sanguine pratiquée à ce moment-là révèle :

Hématies, 1.000.000;

Leucocytes, 5.100;

Polynucléaires, 10 p. 100.

Deux jours après, les leucocytes tombent de 5.000 à 1.000. Le lendemain, on ne trouve plus que 600 leucocytes. Malgré trois transfusions, le sujet meurt quarante-huit heures après.

On peut admettre dans ce cas l'affaiblissement de l'organisme par une cure de novarsénobenzol, et sur ce terrain préparé l'éclosion d'une infection bucco-pharyngée spécifique, comme le pensait Friedmann, ou tout au moins à point de départ bucco-pharyngé et responsable de troubles sanguins. L'opinion mixte de Jacquelin est aussi à retenir : le toxique détermine l'anémie, le syndrome hémorragique, l'agranulocytose avec sidération des moyens de défense de l'organisme et sur ce terrain éclate une angine ulcéreuse, dont le malade ne peut faire les frais.

Les accidents d'anémies plastiques post-arsénobenzoliques sont trop connus pour leur donner dans cette étude une place spéciale; nous nous contentons de les signaler.

8. *Les accidents nerveux.* — Ces accidents bénins ou graves, appelés tantôt névrites toxiques, tantôt accidents neurotropiques, accidents méningotropiques, neuro-récidives (ces dernières étant plus spécialement étudiées au chapitre de l'arséno-résistance), peuvent survenir vingt jours, deux, trois, quatre et même cinq mois après l'injection de novarsénobenzol. Rarement, leur début est brusque. Nous en rapporterons un cas cependant survenu à Bordeaux en 1930. Le plus souvent, il est progressif. Ils durent plus ou moins longtemps, et leur évolution est variable. Les uns guérissent, mais toujours lentement, en trois ou six mois pour les accidents oculaires, un peu plus rapidement pour les accidents auriculaires; les autres s'améliorent, puis restent stationnaires sans guérir; d'autres sont définitifs. Ils peuvent récidiver et même entraîner la mort au milieu d'un syndrome méningé (cas de Hrdliczka). Leur pronostic est donc toujours réservé. Ces accidents sont très variés.

Ils peuvent se présenter sous la forme de céphalée, vertiges, titubations, vomissements, réalisant parfois un syndrome méningé complet, avec constipation, fièvre, dissocia-

tion du pouls et de la température, faisant craindre une méningite tuberculeuse. La ponction lombaire donne un liquide souvent hypertendu, albumineux, riche en cellules mononucléaires et polynucléaires.

L'accident survenu à Bordeaux en 1930 et rapporté par MM. Dirks-Dilly et Chabardès est apparu rapidement (quatre jours après une injection de 0 g. 60 de novarsénobenzol chez un spécifique en traitement). Le sujet a présenté un syndrome de méningo-encéphalite à début brusque, et se manifestant par de la mydriase, de la contracture généralisée, un signe de Kernig positif, vomissements, perte de connaissance ayant duré quarante-huit heures. Les choses sont rentrées dans l'ordre, progressivement, quelques jours après. Le Professeur Petges a conclu à des accidents dus à l'arsénobenzol. En 1918, il en publie quelques cas (*Journ. de méd. de Bordeaux*) observés par lui aux armées. Ces accidents survenaient chez des sujets jeunes, brusquement, et s'accompagnaient toujours de mydriase et de réaction paresseuse des pupilles à la lumière.

Il a noté :

- un cas de crises paroxystiques de céphalées (guérison rapide);
- un cas d'hyperacousie avec état convulsif, nystagmus (guérison rapide);
- deux cas d'encéphalomyélite grave (guérison lente avec séquelles);
- deux cas de méningo-encéphalomyélite (guérison lente avec séquelles);
- un cas d'encéphalite (mort).

Tous ces accidents étaient dus à la toxicité de l'arsénobenzol, administré par voie intra-veineuse.

MM. Rabut et Mouzon rapportent un cas très curieux de myélite à la suite d'injections de novarsénobenzol (*Bull. de la Soc. de dermat. et syphil.*, 10 nov. 1932). Il s'agit d'un

malade de 49 ans ayant contracté un chancre syphilitique en janvier 1929 et traité à Bordeaux par M. le Professeur agrégé Joulia, par du novarsénobenzol, dont il a reçu 3 séries complètes (avec maximum à 0,90). En janvier 1932, le malade, étant alors à Paris, continue régulièrement son traitement, et, au lendemain d'une injection intra-veineuse de 0 g. 90 (le 12 février 1932), il (le malade) se réveille plus tard que de coutume, avec des étourdissements, des frissons et un état nauséeux. En essayant de se lever, il constate qu'il traîne les jambes. Cependant, il peut sortir; remarquant, d'autre part, qu'il a du mal à uriner, qu'il retient difficilement ses urines et qu'il ne va plus à la selle. Enfin, prenant un bain, il découvre que, au-dessous de la ceinture, il est incapable de percevoir la chaleur de l'eau. Le 15 février, il marche sans soutien, mais lentement, en traînant les pieds, et en écartant les jambes. Il vacille, s'accroche aux meubles. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité subjective. L'anesthésie au chaud, au froid, à la douleur, paraît complète à partir de L₁. Toute la zone ano-génitale est intéressée par la thermo-analgésie. Les réflexes tendineux sont conservés, un peu vifs, sans clonus. Le 18 février, la paralysie s'est accentuée. Il n'y a cependant paralysie complète d'aucun groupe musculaire.

La ponction lombaire donne les résultats suivants : B.-W. négatif; glycorachie légère. Le 25 février, le malade est examiné à Bordeaux par le Professeur agrégé Delmas-Marsalet, qui résume ainsi son examen : « Paraplégie légère, avec exagération des réflexes tendineux et Babinski. Au niveau des membres inférieurs, existence de zones où la douleur et la chaleur sont moins bien senties que le tact. » Vers la fin avril, le malade urine spontanément sans le secours de la sonde, la marche est redevenue normale, mais le sujet est un peu fatigable. Le 13 juin, son état est normal, les réflexes sont encore un peu vifs. Ponction lombaire : toutes réactions négatives.

Au mois de juillet, enfin, le malade écrit lui-même : « Mes jambes ont recouvré en grande partie leur force et leur sou-

plesse, les réflexes sont un peu vifs, et il existe encore une certaine insensibilité aux pieds, jusqu'à la hauteur des chevilles. »

De quelle nature étaient ces accidents ? Étaient-ils d'origine syphilitique ou avaient-ils été provoqués par le novarsénobenzol ?

L'apparition d'une myélite aiguë syphilitique est peu vraisemblable chez un sujet régulièrement traité depuis trois ans, n'ayant, depuis le chancre, présenté aucun accident clinique et dont les réactions sérologiques avaient été négatives. De plus, le syndrome syringomyélique typique, constitué en très peu de jours, ne ressemblait guère à ce que réalisent les paraplégies syphilitiques. Enfin, le Bordet-Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien venait à l'encontre de ce diagnostic. Au contraire, l'apparition du syndrome syringomyélique dans les vingt-quatre heures qui suivent une injection de novarsénobenzol s'expliquait beaucoup mieux par une myélite toxique, accompagnée des phénomènes de vaso-dilatation et d'hémorragie, qui caractérisent si souvent les injections de novarsénobenzol. Il faut conclure qu'il s'agissait d'une myélite toxique du renflement lombaire, avec hématomyélie secondaire.

Une confirmation à ce fait se trouve dans les accidents multiples (érythrodermies, apoplexie séreuse mortelle) qu'il a été donné d'observer vers la même époque avec le même produit arsenical, dont un échantillon, examiné au laboratoire de l'Académie de médecine, fut trouvé toxique.

*
* *

Comme autres accidents nerveux, signalons :

— *Les troubles auriculaires* : sifflements, bourdonnements, hyperacousie, allant, parfois, jusqu'à la surdité complète labyrinthique;

— *Les troubles oculaires* avec diplopie, héméralopie, affaiblissement de la vue, pouvant aller jusqu'à la cécité, tradui-

sant à l'ophtalmoscope l'œdème de la papille, la névrite optique, unie ou bilatérale;

— Parésie ou paralysie des nerfs craniens : III^e, V^e, VI^e, VII^e, IX^e paires, isolées ou associées;

— Paralysies des nerfs périphériques, nerfs péroniers et sciatiques;

— Myélites enfin de types divers, en particulier paralysie ascendante de Landry.

Nous étudierons la pathogénie de ces accidents ultérieurement.

*
* *

Quelle idée faut-il se faire de tous ces accidents quant à leur fréquence et à leur gravité ? Il est permis de dire, actuellement, que si les crises nitritoïdes, les apoplexies séreuses, les cas de morts, les ictères, se font de plus en plus rares, il n'en est pas de même de ces petits accidents d'intolérance bénins, dont le nombre augmente chaque jour, et surtout des troubles nerveux, toujours sérieux, qui s'observent de plus en plus fréquemment. On est donc obligé de reconnaître que le traitement arsenical n'est plus aussi simple qu'il apparaissait il y a quelques années, et que le schéma classique des doses de 0,90 de novarsénobenzol ou de 0,60 de sulfarsénol terminant une série ne peut être conservé que pour un nombre de plus en plus restreint de malades. Il semble donc qu'il faille orienter le traitement dans un autre sens en utilisant un médicament aussi actif tout en étant moins dangereux.

B. — Accidents consécutifs à l'administration des arsenicaux pentavalents.

L'arsenic pentavalent présente certains dangers, qui doivent nous rendre très prudents dans son emploi.

Par voie buccale, il peut, sous la forme de stovarsol ou de tréparsol, provoquer des troubles dyspeptiques, beaucoup plus rarement des troubles gastro-intestinaux aigus, de l'ic-

tère, une éruption médicamenteuse (Milian, Delmas), une polynévrite (Milian), voire même une crise nitritoïde (Fernet). Ces diverses complications sont rarissimes. A Bordeaux, le Professeur Dupérié, qui emploie couramment le stovarsol, a noté simplement l'apparition d'érythèmes et de troubles digestifs passagers et bénins. Mais il faut tenir compte des cas de mort signalés après ingestion de tréparsol par May, par Meyer, par Dargein et Doré, auxquels il faut en ajouter un quatrième dont nous avons eu fortuitement connaissance. Dans ces cas, les malades ont présenté des signes d'encéphalopathie, avec ou sans hémiplégie, rapidement suivis de coma (thèse de Rodrigue, Paris, 1929-1930).

Par voie sous-cutanée, l'arsenic pentavalent ne donne lieu que rarement aux complications consécutives à l'emploi de l'arsenic trivalent, bien que nous ayons observé au Dispensaire de Bordeaux des malades intolérants à l'arsenic tri et pentavalents, et présentant avec ceux-ci les mêmes signes d'intolérance qu'avec ceux-là. Mais l'arsenic pentavalent provoque une complication qui lui est propre et qui est particulièrement grave : nous voulons parler de la *névrite optique*.

Celle-ci est connue depuis que l'on a expérimenté chez l'homme l'atoxyl et l'arsacétine.

La complication oculaire se produit rapidement au cours ou après la fin d'une série d'injections. Elle se manifeste par divers troubles : les uns purement subjectifs et relativement peu sérieux (lueurs fulgurantes, taches scintillantes ou sombres, immobiles ou tremblantes); les autres fonctionnels et graves (rétrécissement du champ visuel, baisse de l'acuité visuelle, cécité). Il n'y a pas de scotome central, contrairement à ce que l'on observe dans la névrite rétrobulbaire, car la dégénérescence atteint plus les fibres périphériques du nerf que son faisceau maculo-papillaire. Au début, les modifications du fond de l'œil sont nulles. C'est à la période d'état seulement que l'ophtalmoscope montre une décoloration de la papille. Les deux nerfs sont généralement frappés à la fois et d'une façon égale.

L'origine toxique de cette complication est indiscutable dans la plupart des cas. Les lésions du nerf optique ont été d'ailleurs reproduites chez les animaux par divers auteurs (Wendelstadt, Beck, Breinl et Nierenstein).

MM. Louste et Bernard Griffith publient l'observation intéressante d'une malade atteinte d'amaurose subite à la suite de quatre injections d'acétylarsan (*Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, juill. 1932).

MM. Dracoulidès et L. Vejirtjis (d'Athènes) ont étudié les incidents et les accidents causés par l'acétylarsan. Ils rapportent dix observations démonstratives de l'affinité de ce médicament pour les nerfs auditifs et optiques. Sur dix malades traités par l'acétylarsan : quatre ont présenté des troubles auditifs (faiblesse de l'ouïe et surdité); deux ont présenté des troubles oculaires (affaiblissement de l'acuité visuelle, iritis); deux autres, une agitation nerveuse (surexcitation, dépression, tremblement des membres); un présenta un érythème scarlatiniforme. Dans deux cas, on observa des vomissements, fièvre, arthralgie, diarrhée, céphalée, vertiges, courbatures... Nous en avons observé plusieurs cas à Bordeaux. Ce sont, d'ailleurs, ces accidents qui sont les plus fréquents (V. statistiques). Enfin ils signalent deux cas d'ictère grave.

MM. Touraine, Fouet et Golé ont fait une enquête portant sur 616 malades soumis au traitement par l'acétylarsan et la tryparsamide, sur 26.000 injections d'acétylarsan et sur 1.500 injections de tryparsamide.

Avec l'acétylarsan : quatre malades ont eu des troubles légers de l'ouïe, trois autres ont accusé des bourdonnements d'oreilles, hyperacousie, sensation d'oreille bouchée. Pas de troubles de la vue.

Avec le tryparsamide, ils ne signalent qu'un seul cas de troubles de la vue avec sensation fréquente de brouillards.

A Bordeaux, Vrignaud, dans sa thèse, ne rapporte aucun cas de troubles oculaires ou auditifs. On a noté des crises épileptiformes suivies de coma (Bonnefous et Laurentier) avec

l'acétylarsan; Baudouin, Largeau et Brisson avec le stovarsol. MM. Barbier et Thévenin, Bevis, Sézary, ont observé des cas de paralpégie spasmodique au cours du traitement par le stovarsol. On nous en a signalé deux survenus après des injections d'acétylarsan. Dans le traitement de la paralysie générale par le stovarsol disodique, sur 100 malades, M. Sézary note sept cas de névrite optique toxique, dont trois avec cécité définitive.

III

Pathogénie des accidents.

Nous passons sous silence toutes les théories pathologiques émises au début de l'utilisation des arsénobenzènes dont quelques-unes relèvent de la pure fantaisie.

Nous ne nous arrêtons pas aux accidents bénins qui sont dus à une faute opératoire. Une surveillance attentive au lieu d'injection permettra de l'éviter.

Depuis l'emploi courant du salvarsan et du néosalvarsan, on est frappé de la fréquence des réactions thermiques et de certains signes d'intolérance : céphalées, nausées, vomissements, que nous avons classés sous le titre d'accidents immédiats généraux et peu graves.

Il semble qu'il faille, pour expliquer la chose, tenir compte du médicament et du malade.

Le médicament peut être toxique dans certaines conditions, mauvaise préparation (on a signalé des séries toxiques), altéré ou mal administré. Autrefois, toute la question de l'hyperthermie, voire même des accidents sérieux imputés aux arsénobenzènes, était due à une eau distillée chargée de bactéries. Plus tard, on fit intervenir les sels minéraux ou métalliques dissous dans le liquide en quantité souvent infinitésimale.

La question des bactéries a vécu depuis la méthode des solutions concentrées. Les réactions n'en existent pas moins.

A quoi donc les attribuer, à ce que Brückler appelle la fièvre « endogène »? L'action éminemment tréponémicide de l'arsénobenzol peut expliquer l'élévation thermique. Ceci serait dû : d'une part, à la destruction en masse des spirochètes; d'autre part, l'organisme, pour mettre ses leucocytes en état de plus grande résistance, élèverait sa température.

En dehors du produit, il convient de tenir compte de l'état du malade auquel on l'administre. Au contact des humeurs, les arsénobenzènes peuvent subir des modifications, qui, dans certains cas, déterminent des accidents. Il y a souvent incompatibilité entre la solution injectée et l'organisme. Il s'agit vraisemblablement d'une idiosyncrasie momentanée.

Pour les *accidents généraux immédiats et sérieux*, la question est plus complexe; nous voulons parler de la pathogénie de la crise nitritoïde. Quand la préparation du salvarsan était une besogne de chimiste on a incriminé l'alcalinité insuffisante de la solution.

Malgré l'emploi d'un sel tout alcalinisé, les crises nitritoïdes ont continué à se produire. Il faut donc envisager aussi le malade lui-même.

Les théories proposées pour expliquer les faits ont été nombreuses. Danysz ramène la crise nitritoïde à un choc anaphylactique. Dans une thèse très documentée, le Docteur Pierre Cuilleret (Lyon, 1931) fait une étude détaillée et fort intéressante des différentes opinions à ce sujet. Nous les résumons brièvement.

PATHOGÉNIE DE LA CRISE NITRITOÏDE.

a) *Théorie de Milian et Juster.*

Milian rejette expressément, dans la crise nitritoïde qu'il a décrit l'intervention de l'anaphylaxie et du choc. Il admet que la crise nitritoïde s'explique par deux facteurs : Un facteur humoral et un facteur « ectasophile ».

Le facteur humoral est constitué par l'insuffisante alcalinité des humeurs, qui empêcherait la neutralisation com-

plète du « 606 », lequel se transformerait en un composé intermédiaire le « para-606 », provocateur de la crise nitritoïde. Gautrelet a dosé dans ce but l'alcalinité du sang et a constaté que les intolérants sont les sujets dont le sang est acide.

Le facteur « ectasophile » est représenté par l'aptitude que possède le sujet à faire des crises vaso-dilatatrices. Elle est elle-même sous la dépendance à la fois du système végétatif et des surrénales.

Juster, négligeant le facteur humoral, étudie le rôle du système végétatif, et il considère la crise nitritoïde comme une crise vagotonique représentant une excitation du pneumogastrique avec paralysie du sympathique, les arsénobenzènes sympathicotropes inhiéant de ce fait la fonction vasoconstrictive du sympathique.

b) *Théorie du choc.*

1° C'est la théorie physique du choc arsénobenzolique de Janselme et Pomaret, dû à une précipitation des albumines sous l'influence de la fonction phénol des arsénobenzènes. Ces auteurs admettent comme Milian une perturbation humorale préalable (acidose) dont l'absence habituelle explique qu'à l'état normal l'injection d'arsénobenzène ne provoque pas la crise nitritoïde.

2° D'autres auteurs ont invoqué la notion d'un choc hémoclasique; c'est ainsi que Widal, Joltrain et Bernard ont pu déceler un tel choc après l'injection intraveineuse de certaines substances cristalloïdes.

3° C'est à Ravaut enfin que revient le mérite d'avoir le premier souligné l'analogie qui existe entre la crise nitritoïde et le choc anaphylactique.

Telles sont les théories qui ont été invoquées pour expliquer la pathogénie de cet accident spécial : la crise nitritoïde.

Actuellement, il faut conclure que la pathogénie de la crise nitritoïde n'est pas univoque :

« Tantôt il s'agit d'un choc lié à une anaphylaxie a l'antigène médicamenteux.

» Tantôt il s'agit d'un choc simple, dont l'étiologie est entièrement indépendante de l'anaphylaxie. » (Cuilleret.)

POUR LES ACCIDENTS MORTELS.

On a cherché à attribuer ces accidents mortels à une des causes suivantes :

- 1° Idiosyncrasie;
- 2° Intoxication arsenicale;
- 3° Inobservation des contre-indications;
- 4° Accidents anaphylactiques.

Il est malaisé de départager ces causes en attribuant à l'une d'entre elles le rôle le plus néfaste.

1° *Idiosyncrasie*. — On sait que certains sujets tolèrent très mal certains médicaments, même à dose minima. Brouardel rapporte le cas typique d'un étudiant intoxiqué par trois gouttes de liqueur de Fowler.

Milian attribue parfois le décès à l'aploplexie séreuse quand le malade succombe à une première injection faite à dose normale. Il y a évidemment une intolérance flagrante de l'individu pour l'arsénobenzol.

2° *L'intoxication arsenicale* fut très en faveur; Gaucher n'appelait-il pas l'arsénobenzol le médicament « traité par excellence ». Au lieu de dire intoxication arsenicale, il vaudrait mieux donner la désignation indiquée par le Professeur Petges : « Intoxication arsénobenzolée ou néoarsénobenzolée ».

Avec Lerredde et Kuenemann, il convient de dire que l'arsénobenzol a une certaine affinité pour la fibre cardiaque malade ou simplement fatiguée d'une façon exagérée. Il se produirait, d'après Auer, avec le médicament en solution alcaline, de la fibrillation cardiaque entraînant la mort. Lerredde a été frappé de la fréquence de l'asystolie dans la statistique de Martins.

3° Les *contre-indications* émises par Ehrlich furent parfois négligées et ont conduit à des désastres. Un malade atteint d'aortite mourut subitement pendant l'injection par la rupture d'un anévrisme ignoré.

4° L'*anaphylaxie*, l'hypersensibilité, restent parfois des explications faciles de morts souvent inexplicables, qui, peut-être, sont produites par une modification humorale et une altération de la teneur du sérum en certains sels minéraux (phosphate probablement). Il se produit alors des précipités excessivement ténus, facilement embolisés et provoquant ainsi la mort.

Personne ne conteste plus que l'accident dit « apoplexie séreuse du troisième jour » est le résultat d'une intoxication par bactériolyse, réaction d'Herxheimer, et surtout intoxication arsenicale. Milian a montré que cette intoxication est due au « para-606 ». Danysz les compare à des crises anaphylactiques, par formation, au contact de l'arsénobenzol injecté, de précipités insolubles avec les sels de chaux dissous dans le plasma, ces précipités formant des embolies dans les capillaires.

PATHOGÉNIE DES RÉACTIONS CUTANÉES.

On sait que les réactions d'Herxheimer les plus indiscutables sont justement des réactions cutanées, et Herxheimer lui-même avait décrit l'aggravation des maladies cutanées syphilitiques à la suite d'un traitement par le mercure. On a proposé pour expliquer la pathogénie de ces types d'accidents cutanés trois théories différentes : le biotropisme, l'intoxication, la sensibilisation.

1° *Le biotropisme*. — Milian admet que les accidents précoces et surtout les érythèmes sont des réactions biotropiques. Pour lui, les érythèmes scarlatiniformes ou morbilliformes sont, en réalité, des scarlatines ou des rougeoles réveillées par l'agent médicamenteux, et il explique les urticaires de la chimiothérapie soit par une réaction vago-sym-

pathique, soit par une réaction infectieuse. Par contre, pour lui, les accidents tardifs, et en particulier les érythrodermies sont des accidents d'intoxication où la sensibilisation n'intervient pas. Les arguments qu'il fournit en faveur d'une origine biotrope des accidents précoces sont les suivants : action infectieuse des accidents, température, parfois adéno-pathie, identité symptomatique, parfois complète, entre la manifestation médicamenteuse et la maladie qu'elle simule, enfin la continuation de la thérapeutique dans les érythèmes précoces en provoque la disparition. Ajoutons que l'on peut observer encore, provoqués et modifiés par ce médicament vaso-dilatateur et l'état d'immunité relative du sujet : la furonculose, l'érysipèle, le zona, l'herpès, l'érythème polymorphe, le pityriasis rose de Gibert, le paludisme, l'angine, la grippe, le rhumatisme, etc.

2° *L'intoxication*. — Ordinairement on admet que les érythèmes, surtout lorsqu'ils sont tardifs, ont une origine toxique et l'on fait intervenir, pour les expliquer, l'élimination du médicament par la peau. Les arguments en faveur d'une telle étiologie sont représentés surtout par leur caractère tardif, par la coexistence de signes d'intoxication indiscutables et leur apparition fréquente à la suite d'une posologie exagérée.

3° *La sensibilisation*. — C'est Ravaut qui semble avoir eu le premier l'idée de rattacher à la sensibilisation les accidents cutanés d'origine médicamenteuse. Gougerot s'est attaché à démontrer l'existence d'un choc hémoclasique chez des sujets qui présentent des accidents cutanés médicamenteux. Mais les résultats obtenus par cette méthode indiquent simplement que le médicament utilisé provoque un choc et ne signifie nullement qu'il s'agit d'un état de sensibilisation, comme semblent le croire la plupart des auteurs qui ont utilisé ce critère.

En somme, nous concluons que la pathogénie des accidents cutanés provoqués par les arsénobenzènes paraît des plus variables : tantôt l'intoxication semble jouer un rôle

exclusif, tantôt il faut faire intervenir la seule allergie (anaphylactique ou idiosyncrasique), tantôt enfin il paraît tout à fait légitime d'admettre une intrication pathogénique, allergie et intoxication semblant jouer également un rôle.

La pathogénie de la *réaction de Herxheimer* s'expliquerait, d'après Ehrlich, par l'exaltation de la virulence du tréponème due à des doses insuffisantes. Certains auteurs, Leredde en particulier, se sont faits les protagonistes de cette théorie. Certains faits tendent à en démontrer l'exactitude, mais pas dans tous les cas.

Ehrlich avait signalé l'imprégnation toxique des tissus, et des tissus nerveux en particulier, par les endotoxines contenues dans les tréponèmes et mises brusquement en liberté par la dissolution ou lyse des germes qu'a produits brutalement l'arsenic, « médicament trop puissant », c'est la réaction de Herxheimer renforcée.

Nous avons déjà signalé rapidement la pathogénie des accidents hémorragiques, nous n'y reviendrons pas.

PATHOGÉNIE DES ICTÈRES.

La pathogénie *des ictères* a donné lieu à des discussions aussi âpres que confuses. L'accord théorique est loin d'être fait actuellement, parce qu'en présence d'un ictère thérapeutique on ne connaît absolument aucune méthode qui permette d'apporter un argument péremptoire en faveur de telle ou telle pathogénie.

Nous ne voulons pas développer les innombrables arguments que l'on a proposés et nous nous contenterons de les exposer très brièvement.

On a invoqué une théorie toxique. On sait, en effet, que les arsénobenzènes sont des corps expérimentalement toxiques pour le foie (il y a cependant des ictères déclenchés par le bismuth ou par le mercure; ces ictères sont rares). D'autre part, on connaît des observations d'ictères tardifs apparus à

la fin d'un traitement, et où, de ce fait, le rôle de l'intoxication est tout à fait vraisemblable; il existe des observations d'ictères aggravés par la continuation du traitement, ce qui est encore en faveur d'une origine toxique.

Dans d'autres cas, on admet une réaction focale, soit une réaction d'Herxheimer, soit une hépato-récidive. Pour Milian en particulier, l'ictère précoce est une réaction d'Herxheimer, et l'ictère tardif est une hépato-récidive et non pas une intoxication médicamenteuse, car ces ictères tardifs se voient aussi bien avec les arsenicaux, agents hépatotropes, qu'avec le mercure ou le bismuth, agents néphrotropes. Ils ne s'accompagnent pas de symptômes de réaction arsenicale, et ils guérissent par la continuation du traitement.

M. Sézary a admis une théorie biotropique. Les ictères parathérapeutiques sont des ictères infectieux banaux (et non pas spécifiques) liés à l'action biotropique du médicament antisyphilitique.

Aucun auteur n'a soulevé l'hypothèse d'une étiologie allergique. Cependant il existe des observations, peu nombreuses d'ailleurs, où une crise nitritoïde s'accompagne, les jours qui ont suivi, d'un ictère parathérapeutique. Si l'on admet l'origine hémoclasique de la crise nitritoïde, ne faut-il pas voir dans la coexistence de ces deux accidents la preuve non pas de l'étiologie allergique de l'ictère, mais de l'origine hépatique de la diathèse hémoclasique permettant le déclenchement de la crise nitritoïde.

Donc, conclut Cuilleret, « dans certains cas d'ictère précoce, il faut peut-être faire jouer un rôle à un état de sensibilisation vraisemblablement anaphylactique, et si la continuation du traitement provoque parfois la guérison de ces malades, c'est en les désensibilisant cliniquement, et non pas, comme on l'avait cru jusqu'ici, parce qu'il s'agit d'une réaction d'Herxheimer ou d'une réaction biotropique. »

Nous avons déjà donné la pathogénie rapide des albuminuries, des angines à granulocytaires, nous n'y reviendrons pas.

Nous allons voir maintenant quelle est, dans ses grandes lignes, la pathogénie des accidents nerveux.

PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS NERVEUX.

La pathogénie des accidents nerveux est très controversée.

Pour Gaucher, Finger et beaucoup d'auteurs français, ces accidents sont le plus souvent des phénomènes toxiques. Obermeller, entre autres, a montré que beaucoup d'accidents nerveux postérieurs à l'emploi du salvarsan retrouvent leurs modèles parmi les cas d'accidents d'intoxication arsenicale pure.

D'après Ehrlich et ses partisans, les accidents ne seraient pas le plus souvent le résultat d'une action toxique arsenicale (névrite toxique), leur mécanisme serait complexe.

Un premier facteur pathogénique est la *neuro-récidive*, que nous étudierons plus en détail au chapitre de l'arséno-résistance. Les accidents sont la manifestation clinique du développement des tréponèmes sur les nerfs crâniens soustraits à l'action médicamenteuse, principalement là où ils sont protégés dans leur gaine osseuse. « En un mot, ils résultent d'une stérilisation incomplète, et la violence des neuro-récidives s'explique par le développement particulier des tréponèmes isolés qui ont survécu. »

Les preuves de la nature syphilitique et non purement toxique de ces accidents, notamment des paralysies crâniennes, seraient les suivantes, d'après les auteurs allemands et d'après nombre d'auteurs français : Sicard, Ravaut, Janselme, Terrien.

1° Evidence et fréquence de la neurolabyrinthite secondaire; avant l'emploi du 606, elle s'observait au cours du traitement iodoioduré (mais on a cité au moins un cas de surdité après l'injection de salvarsan chez des sujets non syphilitiques, cas de lichen ruber). L'arsenic est un poison nerveux, expérimentalement par exemple; « une souris blanche qui reçoit de l'arsacétine devient une souris valseuse »

par lésion des nerfs vestibulaires, et, de fait, l'examen microscopique montre une dégénérescence des nerfs vestibulaires. La fréquence de ces paralysies depuis l'arsénothérapie est frappante.

Alexander estime qu'il a vu « moins de cas de neurolabyrinthite syphilitique pendant les sept années qui précédèrent le salvarsan que pendant les quatre mois qui suivirent l'emploi de ce médicament ».

2° Existence d'une réaction méningée qui précède et accompagne ces lésions des nerfs craniens (mais on a noté que des altérations méningées surviennent dans le liquide céphalo-rachidien après l'injection de salvarsan, alors qu'avant l'injection le liquide était normal). Il est vrai que les réactions méningées peuvent être interprétées comme des réactivations d'un foyer latent.

3° Signes d'activité concomitante, poussée d'iritis.

4° Long intervalle entre l'injection et l'apparition des phénomènes oculaires et auriculaires, sans aucun signe concomitant d'intoxication arsenicale.

5° Une faible dose de 606 expose plus que de fortes doses mais que d'observations contraires à cette assertion !).

6° Amélioration fréquente de ces accidents à la suite du traitement mercuriel, guérison complète par l'arsenic. Mais que d'échecs !

*
* *

Il faut faire intervenir deux facteurs pour expliquer les choses : *toxicité de l'arsenic et infection syphilitique*, mais une infection modifiée dans sa nature et confinée dans le repaire méningé. L'arsenic fragilise le tissu nerveux, permettant aux tréponèmes restés dans les méninges de se localiser sur ce tissu nerveux (récidive de syphilis sur névrite arsenicale latente). Mais cette récidive prend un aspect spécial et a une localisation nerveuse spéciale, parce que la syphilis a été modifiée par l'arsenic et est restée confinée

dans les gaines périnerveuses. Il convient d'expliquer ces deux termes :

1° La syphilis atteint surtout les nerfs crâniens parce que les tréponèmes disséminés dans les méninges n'ont pas été tous détruits; on sait, en effet, que le repaire méningé (et surtout les gaines périnerveuses et périradiculaires) est le plus rebelle de tous à l'action médicamenteuse, ces tréponèmes survivants reprennent de l'activité lorsque s'épuise l'action de l'arsenic et qu'un traitement mercuriel d'entretien n'arrive pas à les juguler. Ils repullulent dans les gaines périnerveuses : la neuro-récidive commence donc par une méningo-récidive.

2° La récidive prend un aspect spécial parce que la syphilis a été modifiée. La récidive après arsenic se fait souvent suivant le type tertiaire. C'est le tertiarisme anticipé.

D'après Ehrlich, un deuxième facteur est l'impureté de l'eau, un troisième facteur est la formation de produits d'oxydation du 606 et 914, qui sont neurotropes. Ces produits toxiques déterminent des lésions nerveuses toxiques, et même, s'ils sont impuissants à provoquer des lésions toxiques, ils peuvent altérer les tissus nerveux assez fortement pour les prédisposer à une localisation du virus syphilitique.

La pathogénie de ces accidents n'est donc pas univoque. Si certains sont de nature toxique, d'autres paraissent dus à la réactivation des lésions latentes des centres. Tantôt en effet ils surviennent à la suite de traitements trop intensifs, tantôt, au contraire, ils apparaissent après de faibles doses de médicaments. La discrimination entre la nature toxique et la nature syphilitique de ces complications est possible par l'examen du liquide céphalo-rachidien, qui, dans le second cas seulement, révélera une réaction méningée importante.

IV

Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les moyens de les éviter.

Ces troubles sont dus à des précipités que les produits arsénobenzolés forment dans le plasma des sujets traités.

Pour les troubles du « premier degré », c'est-à-dire ceux qui apparaissent rapidement et disparaissent de même, nous admettons que l'intolérance plus ou moins grande de la première injection a pour cause la présence dans le plasma d'une plus ou moins grande quantité de sels, et surtout de phosphate de chaux, qui forment avec les arsénobenzènes des composés insolubles, partant des précipités donnant des embolies.

La disparition de ces manifestations pathologiques indique à son tour que les précipités se redissolvent assez facilement, grâce à l'existence et à la fermentation dans le sang de certaines bases, dérivées des acides aminés, ayant la propriété de dissoudre ces composés d'arsénobenzènes insolubles dans l'eau ou les liquides neutres.

Quand on fait subir aux malades une série d'injections à trois ou quatre jours d'intervalle, l'intolérance plus ou moins grande qu'ils ont pu manifester à la première injection s'atténue progressivement, même si les doses sont progressivement croissantes. Quand il s'agit de causes secondaires (préparation défectueuse du produit de la solution injectée, ou bien tare physiologique du malade), les choses se passent comme si la quantité des produits précipitants contenus dans le plasma diminuait à chaque injection.

Dans ces cas, les causes d'intolérance sont humorales, elles préexistent, et chaque injection est vaccinnante ou prophylactique pour l'injection suivante.

Cette intolérance préexistante ne comporte jamais de troubles graves pour le malade.

Les accidents tardifs sont plus sérieux. Ce qu'il faudrait

trouver pour guérir la syphilis avec plus de certitude et moins de risques, comme on guérit certaines trypanosomiasés animales, ce sont les causes de ces accidents tardifs, dangereux le plus souvent, et les moyens de les éviter ou de les prévoir. On peut résumer l'évolution de ces accidents tardifs de la façon suivante :

1° L'intolérance ne diminue pas dans le cours du traitement, au contraire la durée et la gravité des troubles augmentent à la deuxième injection et aux injections suivantes;

2° Ces troubles (céphalées, courbatures, urticaires, éruptions scarlatiniformes, température voisine de 40°) peuvent se terminer par la mort;

3° A l'autopsie, on trouve une congestion de tous les viscères : hémorragies dans le poumon, le foie, le rein, le tube digestif, le système nerveux.

Les manifestations pathologiques et leurs causes sont les mêmes dans les crises immédiates et dans les accidents tardifs. Ce qui diffère, c'est la durée de la crise; ce qui est différent aussi, c'est la généralisation des lésions.

Dans les deux cas, la nature des réactifs et des réactions doit être la même, les différences sont purement quantitatives, et l'on peut affirmer que pour les accidents tardifs les choses se passent comme si la quantité des produits précipitants contenus dans le plasma augmentait à chaque injection.

Si donc, dans le premier cas, les injections successives conduisent à une immunité de plus en plus grande, elles sont, au contraire, anaphylactisantes dans le deuxième cas.

L'expérimentation paraît conforme à ces données. Voici comment Danysz a procédé :

Première expérience. — On injecte à une série de lapins, tout d'abord, une dose, bien tolérée, de 606 disodique et, quelques minutes ou quelques heures plus tard, 0 g. 40. ou 0 g. 60 de biphosphate ou de glycérophosphate de calcium, doses bien tolérées par les témoins.

Tous les animaux ainsi traités manifestent des troubles

plus ou moins prononcés deux à six heures après l'injection de phosphate. Quelques-uns succombent dans des convulsions, d'autres survivent.

L'injection de phosphate a donc produit une action anaphylactisante.

Deuxième expérience. — On injecte à un lapin 0 g. 20 de 606 monosodique. Il succombe, en quelques secondes, dans des soubresauts convulsifs. Un deuxième lapin reçoit une première injection de 0 g. 03 de la même solution, qu'il supporte sans aucun trouble appréciable quelques heures après, une deuxième injection de 0 g. 25 de la même solution monosodique.

Dans ce cas, la première injection était vaccinnante.

Donc :

1° Il est possible de diminuer l'intolérance préexistante des malades aux arsénobenzènes par des injections préventives de petites doses du même produit;

2° Il est possible de diagnostiquer le cas d'intolérance tardive en injectant au malade deux petites doses de médicament à trois ou quatre jours d'intervalle.

Dans ce cas, si la deuxième injection est mieux tolérée que la première, on peut sans crainte continuer ce traitement; si, au contraire, la deuxième injection est moins bien tolérée que la première, il sera prudent d'interrompre le traitement ou d'essayer de vacciner le malade par de toutes petites doses de 0 g. 01 ou 0 g. 02.

Reprenant ces données, Cuilleret (de Lyon) a conclu, après de nombreuses expériences, que la sensibilisation intervient avec une extraordinaire fréquence dans les accidents précoces, mais qu'elle joue aussi un très grand rôle dans les accidents tardifs. Il a constaté que 46 p. 100 de ces accidents coexistent avec des états de sensibilisation. Il résume ses données de la façon suivante : fréquence de l'allergie chez les sujets intolérants aux médicaments arsénobenzolés, alors même que cette intolérance est tardive; possibilité de soupçonner son rôle par la seule clinique, restreinte cependant

par l'existence de manifestations allergiques à type clinique d'intoxication, nécessité des épreuves de laboratoire pour différencier ce qui appartient au choc hémoclasique banal, et ce qui s'explique par l'allergie anaphylactique ou idiosyncrasique. Il ne s'agit pas là de faits dont l'intérêt est simplement théorique, mais ils entraînent une sanction thérapeutique intéressante : Lorsque intervient l'allergie, on peut arriver, *dans certains cas*, à désensibiliser le malade en continuant l'administration du médicament antigène à dose normale. C'est une méthode de désensibilisation progressive.

Surtout nous ne croyons pas qu'une telle technique doive être systématiquement mise en œuvre, elle ne peut guère être appliquée que lorsque l'accident constaté représente, par sa bénignité même, un ennui plutôt qu'un véritable accident.

Cependant, il ne faudrait pas que l'existence d'un facteur allergique fasse méconnaître celle d'un facteur toxique.

On ne peut continuer le traitement qu'à la condition de se trouver en présence d'un accident bénin. Dès que la sensibilisation se manifeste par un trouble grave ou pouvant le devenir, cette épreuve thérapeutique reste cliniquement contre-indiquée d'une façon formelle.

*
* *

Puisque, d'une façon générale, ces accidents sont dus à des phénomènes de sensibilisation, il serait intéressant de prévoir dans quelle mesure les sujets soumis au traitement par les arsenicaux seraient susceptibles de présenter ces accidents, en déterminant « le seuil » au-dessus duquel un sujet se sensibilisera par le traitement.

Nous devons à Mlle Ukrainczyk, assistante étrangère de la clinique des maladies cutanées et syphilitiques de la Faculté de médecine de Bordeaux, d'avoir bien voulu nous fournir quelques données sur des travaux récents, entrepris par elle-même à la Clinique dermatologique de la Charité, dans le service de clinique du Professeur Blumenthall, à Berlin. Sa

thèse inaugurale (Berlin, 1932) a été consacrée à l'étude *De la labilité dans les eczémas idiosyncrasiques*, venant à la suite des travaux de Blumenthall et Jaffé sur cette question.

La méthode dite des « épicutanes » consiste à appliquer un carré de papier de petites dimensions, imbibé d'une solution de néosalvarsan de concentration donnée, sur la peau du sujet.

Suivant la concentration, le sujet réagit plus ou moins en présentant un érythème localisé au point d'application de la solution.

Les expériences faites à Berlin portent sur deux catégories de malades : une première catégorie n'ayant jamais été traitée par le néosalvarsan, une deuxième catégorie ayant été soumise au traitement par ce médicament.

1° Malades n'ayant jamais reçu de néosalvarsan :

Le taux des concentrations est à :

1/1 1/2 1/10 1/20 1/50 1/100.

Sur 39 malades :

30 réagissent à 1/2 (ce qui constitue la moyenne de réaction);

5 réagissent à 1/10;

1 à 1/20;

2 cas négatifs.

On conclut de ces données :

a) Qu'il y a une moyenne de réaction normale ne révélant pas d'accidents possibles : concentration à 1/2.

b) Qu'il y a un « seuil » au-dessus duquel il y aurait idiosyncrasie faisant prévoir des accidents possibles : ce seuil est à la concentration de 1/10.

2° Malades ayant déjà reçu un traitement par le néosalvarsan.

Les taux de concentration sont les mêmes :

1/1 1/2 1/10 1/10 1/50 1/100

Sur 63 malades :

43 réagissent à $1/2$ (moyenne de réaction);

17 réagissent à $1/10$;

4 réagissent à $1/20$.

Le seuil est encore à $1/10$. Mais ici, le nombre des malades passe de 5 chez les malades non traités et réagissant à ce taux à 17 chez les malades traités et réagissant au même taux. Mlle Ukrainczyk en conclut que le néosalvarsan a peut-être un peu augmenté l'idiosyncrasie.

Ces expériences ont été reprises à Bordeaux, au mois de février 1933, sur 20 malades déjà traités par le sulfarsénol dans le service du Professeur Petges. Tous les résultats ont été négatifs.

L'expérimentation a été tentée avec le novarsénobenzol, mais le nombre des malades étant trop restreint, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions. Faut-il en conclure que l'arsenic allemand est plus toxique que l'arsenic français ? C'est une question fort délicate à trancher.

Quoi qu'il en soit, cette méthode présente un intérêt, puisque, connaissant « le seuil » pour lequel un érythème caractérisé se produit par « l'épicutane », on peut être mis en garde sur les accidents possibles qui se déclencheront au-dessus de ce seuil.

Mais cette méthode est encore trop nouvelle pour qu'il nous soit permis de la juger définitivement, encore qu'elle ne soit applicable qu'en milieu hospitalier.

V

Traitement des accidents provoqués par les arsenicaux.

A. — Mesures préventives.

Sous ce titre nous groupons tous les éléments à envisager pour éviter d'être nuisible au malade sous prétexte de traiter la syphilis.

Il conviendra d'abord d'étudier le médicament :

Le médicament doit être par lui-même, inoffensif. On con-

naît des séries de novarsénobenzol génératrices d'accidents. Lorsque plusieurs ampoules d'une même série auront provoqué des accidents anormaux, toute ampoule de cette série devra être refusée. Les arsénobenzènes doivent être de préparation récente, car ils s'altèrent et deviennent toxiques en vieillissant. Ils doivent être conservés rigoureusement à l'abri de l'air et de la lumière. Toute altération de coloration et de consistance doit être tenue pour suspecte et faire rejeter l'ampoule.

En second lieu, avant de commencer le traitement, le malade doit faire l'objet d'un examen sérieux.

Les intolérants comme les asthmatiques, les urticariens, les goutteux, sont candidats aux chocs thérapeutiques.

Chez ces malades, l'exploration du système vago-sympathique s'impose, et il sera sage de ne pas les attaquer d'emblée par les arsénobenzènes. Il importe de s'arrêter tout particulièrement à l'examen du foie, des poumons (la tuberculose devant faire administrer le médicament avec prudence, par crainte des hémoptysies), de l'estomac (hématémèse possible par ulcus gastrique), du fonctionnement rénal.

En pratique, on ne devrait jamais injecter de composés arsenicaux sans avoir préalablement demandé une analyse complète des urines. Elle doit montrer un rapport azotémique supérieur à 80 p. 100. On se contente le plus habituellement de surveiller à chaque injection les urines par la recherche de l'albumine.

Signalons que l'état d'acidose, même léger, prédispose aux accidents arsénobenzoliques. L'âge a aussi son importance; les jeunes sujets tolèrent mieux l'arsenic que les vieux.

Le stade de la syphilis auquel on commence ou on reprend le traitement a une importance considérable, un chancre ou une syphilis secondaire au début supportant d'emblée un traitement intensif par des doses élevées, répétées ou prolongées.

Le début du traitement en pleine éruption secondaire peut parfois déclencher des accidents de choc, parfois des réactions de Herxheimer.

Entreprendre le traitement d'une syphilis ancienne non traitée depuis longtemps est chose si délicate qu'en face de lésions aortiques ou nerveuses certains auteurs admettent pour règle de ne jamais avoir recours aux arsénobenzènes d'emblée. Ils commencent toujours par une série de cyanure de mercure.

L'état du malade ne présentant aucune contre-indication, il faut « tâter » la susceptibilité individuelle par une petite dose du produit. La dose suivante ne sera augmentée que si la première a été parfaitement tolérée.

Les signes d'alarme qui doivent arrêter le traitement sont : céphalée, température, vomissements, prurit, hémorragies. Certaines précautions peuvent éviter, dans une certaine mesure, les accidents d'intolérance :

— Injection très lente du médicament;

— Exo-hémophylaxie de Flandin et Tzanck; ou neutralisation *in vitro* des propriétés nocives des arsénobenzènes par le sang même du malade;

— L'emploi comme solvant du novar, soit de l'hyposulfite de soude, soit de vénéicine, semblent diminuer nettement sa nocivité;

— L'éosinate de cesium en solution aqueuse à 6 p. 100 préconisé par Gérard et Peyre dans le traitement des accidents arsenicaux précoces a donné à Gougerot des résultats intéressants. Cet auteur a empêché par ce moyen des crises nitritôides d'apparaître chez des malades en ayant eu antérieurement.

Enfin, on sait que les injections de novarsénobenzol sont mieux tolérées si le sujet est à jeun depuis cinq heures (les Allemands n'en tiennent aucun compte) et s'il peut rester quelques heures au lit après l'injection.

B. — Traitement curatif.

Les accidents aigus de choc, en particulier la crise nitritôide et même l'apoplexie séreuse, doivent être combattus par l'injection d'adrénaline.

C'est le procédé recommandé par Milian, qui consiste à injecter sous la peau 1 cc. d'adrénaline en solution à 1 p. 1.000 et pratiquer ensuite « la rinçure de la seringue » dans les veines. Cette méthode suffit pour obtenir des résultats immédiats et excellents.

Dans un deuxième stade, certains emploient l'atropine. Lorsqu'il est prouvé qu'il s'agit d'accidents de nature spécifique ou de phénomènes biotropiques, il peut paraître logique non seulement de continuer le traitement, mais encore de l'intensifier. Milian, Marcel Pinard et d'autres ont montré que de faibles doses sensibilisaient, tandis que de fortes doses avaient une action curative.

Malheureusement, il n'est pas toujours possible de prouver la pathogénie des accidents observés. Comme nous avons à côté de nous le mercure et le bismuth, il nous paraît prudent de continuer le traitement actif, mais en abandonnant momentanément les arsenicaux, quitte à les reprendre plus tard.

Quant aux accidents toxiques, ils commandent la suspension immédiate du traitement arsenical. Tous les moyens seront employés pour favoriser l'élimination hépato-rénale des arsenicaux. D'autre part, les accidents en question revêtent parfois un caractère d'emblée durable et survivent à la cause qui les a produits.

Pour avoir le plus de chances de succès et le moins de risques possibles avec les arsénobenzènes, chez un malade soumis à ce mode de traitement, la sagesse devrait commander aux médecins de ne pas trop se fier à eux-mêmes et de soumettre avec régularité le contrôle du traitement en cours à un syphiligraphe éclairé. Ils tiendraient compte des conseils que celui-ci peut leur donner dans la cadence du traitement, l'alternance des médicaments et la pratique des réactions sérologiques.

Il est hors de doute que le malade en bénéficierait, en même temps que la prophylaxie y gagnerait beaucoup.

CHAPITRE III

L'ARSENO-RESISTANCE

L'arséno-résistance de la syphilis est devenue un phénomène courant et que tout médecin a des chances de rencontrer. Cependant, certaines de ses particularités cliniques et sérologiques ne sont pas encore suffisamment connues : si, en effet, chez beaucoup d'arséno-résistants la syphilis est régulière, elle se présente dans certains cas avec des anomalies très nettes, soit cliniques, soit sérologiques. Nous insisterons particulièrement sur elles au cours de cette étude.

I

Historique.

L'arséno-résistance a été notée dès le début de l'emploi des arsénobenzènes. Il serait superflu de rappeler l'exemple de Mithridate, si ce n'est pour montrer combien sont connues l'accoutumance, la résistance d'un organisme vis-à-vis d'un médicament. Aussi, dès l'introduction des arsenicaux organiques dans la thérapeutique antisypilitique, essayait-on de se rendre compte si le même phénomène était susceptible de se produire.

Au point de vue expérimental les premiers travaux d'Ehrlich, en 1907, portant sur l'atoxyl et les trypanosomes semblèrent démontrer la possibilité d'une arséno-résistance de ces parasites. Ehrlich arriva, en effet, à ces conclusions : Si certaines races de trypanosomes sont naturellement réfrac-

taires aux arsenicaux, d'autres peuvent progressivement, par mithridatisation, échapper à l'action du médicament et d'autres, enfin, sans traitement préalable devenir subitement réfractaires. Par analogie, ces conclusions furent appliquées au tréponème pâle. De fait, c'est en 1910 qu'Oppenheim signale la possibilité de souches réfractaires de tréponèmes. Les expériences d'Akatsu et Noguchi, dont les résultats furent publiés en 1917, expériences portant sur le tréponème de la syphilis, arrivèrent au même résultat. Ehrlich avait d'ailleurs été conduit dans ses travaux, redoutant une arsénorésistance possible, à utiliser la technique de la dose unique, massive, stérilisante de 606.

Dès 1910, Ravaut attirait l'attention sur certains insuccès particuliers de la médication arsenicale au cours du traitement par le 606, et bien que depuis cette époque on ait substitué à ce médicament les novarsénobenzènes et qu'on en ait soigneusement codifié l'emploi, toute une série de travaux ont été publiés sur les cas où les accidents syphilitiques résistaient à la médication arsenicale. On peut même dire que, depuis quelques années, ces faits sont signalés avec une fréquence de plus en plus grande, soit que, les connaissant mieux, on les dépiste plus facilement, soit parce qu'en réalité ils ont pris une extension plus grande.

Hudelo et Jolivet en 1911, Gaucher et Levy-Frankel en 1913, M. Giroux et Mlle Patte en 1914, signalent des cas de syphilis acquise résistants et évoluant malgré les injections répétées de 606.

La fréquence a grandement augmenté même en proportion du nombre des syphilitiques traités par l'arsenic. Jusqu'en 1919, les cas publiés en sont rares. Ils se multiplient à ce moment en Allemagne, et plusieurs auteurs — Lowenfeld, Felke, Jessner — notent cette rapide augmentation dans des articles datés de 1921 ou 1922.

En France, l'arséno-résistance s'accroît plus tardivement en nombre, pour une cause d'ailleurs impossible à établir; les auteurs notent cette fréquence presque inquiétante vers

1928 (Watrin à Nancy, Nicolas, Massia et Lacassagne, à Lyon).

Pour donner une idée de cette fréquence, notons un chiffre de Gougerot, Burnier et leurs collaborateurs qui, en moins d'un an (1929-1930), en ont vu 18 cas au dispensaire de la clinique Saint-Louis.

Au dispensaire de prophylaxie de Bordeaux, nous relevons en quatre années (1929-1932) 20 cas typiques d'arséno-résistance.

Les publications de cas d'arséno-résistance sont nombreux. Ils ont fait l'objet des thèses d'Aristoff et Bacquelin à Paris, de Martin à Bordeaux. Enfin, il convient de réserver une place spéciale aux travaux de l'école lyonnaise, qui a jeté le cri d'alarme et a bien attiré l'attention sur ce phénomène inquiétant pour l'avenir des malades traités par les arsénobenzènes.

II

Considérations générales sur l'arséno-résistance.

L'arséno-résistance peut survenir à un stade quelconque de la maladie. Si elle se voit dans la grande majorité des cas chez des syphilitiques primaires et secondaires, cela tient, d'une part, à ce que l'arsénobenzol est plus volontiers ordonné comme médicament d'assaut au début de la syphilis; d'autre part, à ce que la résistance d'un accident tardif à tel ou tel médicament est chose assez banale et que les auteurs ne signalent pas. Mais des cas très nets d'arséno-résistance en plein tertiarisme ont été signalés par Balina dès 1915, par Gougerot, Menze. La malade de Menze, atteinte de gommès ulcérées, guérit de ses lésions par un traitement énergique de salvarsan, puis voit réapparaître une gomme qui s'ulcère malgré le traitement continué. La syphilis du malade n'a, dans la plupart des cas, rien qui puisse, avant le traitement, faire prévoir une anomalie. Pourtant, dans

certains cas, il s'agit de chancre géant (Lutz) ou nécrotique (Clément-Simon).

La syphilis maligne, variété arséno-sensible entre toutes et où les résultats obtenus par l'arsenic sont généralement remarquables, peut parfois se montrer résistante : par exemple dans le cas de Wile, Wieder et Warthin, dans l'un de ceux de Lacapère. Il est à remarquer que, dans ces cas, le Wassermann était positif, alors qu'il avait deux bonnes raisons d'être négatif : la malignité et la résistance.

III

Limites de l'arséno-résistance.

Il est facile, en général, de déterminer les cas les plus marqués d'arséno-résistance. Ce sont ceux où l'arsenic non seulement n'améliore pas, mais aggrave les lésions de façon durable. Par contre, la limite inférieure — si nous pouvons nous exprimer ainsi — est assez peu précise. L'arséno-résistance ne peut s'apprécier, dans beaucoup de cas, que par comparaison avec l'action habituelle du médicament. Il est certain que tous les malades seraient arséno-résistants comparés à celui de Lacapère, à qui deux injections de 606 avaient assuré une guérison complète et durable.

On estime en général que l'arséno-résistance commence avec l'arséno-récidive; le malade, guéri par l'arsenic de ses premières lésions, voit de nouvelles lésions apparaître prématurément. Mais il est certains cas où, sans présenter de rechutes, le syphilitique ne guérit que lentement. Il semble que bon nombre de ces malades devraient être classés parmi les arséno-résistants et soustraits à la médication arsenicale.

Faut-il aller plus loin et comprendre dans les arséno-résistances, comme le voulaient Löwenfeld et Felke, les cas où l'arsenic ne parvient pas à réduire le Wassermann ? Jessner s'y oppose et fait remarquer que nous savons trop peu de

la réaction de Wassermann pour en faire l'égal d'un signe clinique. De fait, il s'agit de deux types de malades fort différents. Chez les malades arséno-résistants, la réaction de Wassermann est assez labile, même quand elle n'est pas négative d'emblée; chez les malades à Wassermann irréductible, au contraire, les signes cliniques rétrocedent le plus souvent de façon normale. Va-t-on, pour une réaction de laboratoire dont le pronostic nous est inconnu, classer de tels sujets dans les arséno-résistants et les priver de l'arsenic qui les guérit et les blanchit? Nous ne le croyons pas. Il faut donc envisager l'arséno-résistance comme un fait purement clinique.

IV

Observations-types de syphilis arséno-résistantes.

Avant d'aborder l'étude détaillée des formes cliniques de l'arséno-résistance, nous rapporterons des observations très remarquables concernant quelques cas typiques de ce phénomène que le Professeur Petges a observés dans sa clientèle. Il les a vus en tant que spécialiste, recevant surtout les cas difficiles qui ont résisté à la thérapeutique arsenicale courante, et pour lesquels il convient de trouver un traitement efficace.

Les bismuths oléo-solubles lui ont fourni les éléments de ce traitement, qui s'est toujours montré d'une efficacité remarquable. Nous en traiterons, avec plus de détails, au paragraphe : « Arséno-résistance et bismuthothérapie ».

OBSERVATION I (Résumée et inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

S... (Jean), 32 ans, se présente dans mon cabinet le 17 octobre 1930. Il a été traité par M. le Docteur M. Gouin (de Brest),

qui l'a examiné le 5 juillet de la même année. Il a constaté l'existence d'un chancre induré du gland avec présence de tréponèmes à l'ultra. Le Bordet-Wassermann est négatif.

Du 5 juillet 1930 au 9 septembre 1930, le malade reçoit un traitement novarsénobenzolé, jusqu'à concurrence du total de 5 g. 90 de médicament.

Le 5 octobre 1930, il est revu par le Docteur Gouin. Le malade est alors couvert de syphilides papuleuses et de lésions palmo-plantaires.

Il m'est adressé à ce moment-là par M. le Docteur Gouin, qui, comme moi, pense à la nécessité d'appliquer une cure bismuthique.

Il reçoit une injection de Quinby le 5 octobre 1930, mais obligé de partir pour Paris à l'improviste il est examiné par le Docteur Clément Simon qui fait un nouveau B.-W. (10 octobre 1930) dont le résultat est négatif. Il reçoit de M. le Docteur Clément Simon deux injections de solmuth et revient à ma consultation le 21 octobre; frappé du résultat négatif de ce Wassermann, en pleine période floride, avec syphilides palmo-plantaires, indicatrices d'une infection très accusée, je fais un prélèvement de sang (21 octobre 1930) et le résultat (par mon collaborateur M. le Docteur Mougneau, chef du laboratoire régional de sérologie, donne une réaction de Hecht négative, et un Vernes à densité optique égale à 0.

Le traitement par le solmuth est poursuivi.

OBSERVATION II (Résumée et inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

P... (Jean), 35 ans, m'est envoyé par le Docteur Oraison pour un chancre induré avec présence de tréponèmes — constatée par le docteur Mougneau (chef du laboratoire régional de sérologie) — qui a débuté vers le 16 novembre 1930. Il n'a pas été fait de Wassermann. Le malade a été traité, à partir du 5 décembre 1930, par le Docteur Oraison, puis en Allemagne, puis à Nantes, et a

reçu entre le 5 décembre et le 5 janvier : 0,15, 0,30, 0,40, 0,60, 0,75, 0,75 de novarsénobenzol (la deuxième injection de 0,75 faite à Nantes par le Docteur Mitry).

Le Docteur Oraison me l'adresse, surpris de la présence d'une roséole intense, qui n'a pas empêché le traitement.

A ce premier examen (7 janv. 1931), je constate l'existence d'une éruption ayant la distribution d'une roséole, mais avec des éléments papulo-saillants. La réaction de Bordet-Wassermann est + + +. Je conseille une cure de bivatol. Une ampoule deux fois par semaine.

Le malade repasse à Bordeaux le 2 avril, ayant reçu au total 18 injections de bitavol entre le 7 janvier et le 7 mars.

La réaction de Bordet-Wassermann est légèrement positive (+ +) à la date du 15 mars (au Havre).

OBSERVATION III (Résumée et inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

X..., 30 ans, m'est adressé, le 28 avril 1931, par le Docteur J. Molinié. Il a été traité en novembre 1929 par un autre médecin de la ville. Il présentait à cette époque un chancre et une roséole syphilitiques et a reçu, entre fin novembre 1929 et mars 1930, un total de 9 grammes de rhodarsan, à raison de 1 injection par semaine, et 10 injections de bismuth et des traitements mercuriels alternés avec le rhodarsan jusqu'au mois de mars 1931.

Lors de la première visite (28 avril 1931), c'est-à-dire seize mois après le début de la syphilis, je constate l'existence d'une volumineuse gomme syphilitique, du type classique, non encore ulcérée, mais ramollie, avec odeur fétide des fosses nasales. En même temps, présence d'une vaste ulcération gommeuse à bords circinés de la région temporale, de la joue, au voisinage de l'oreille droite, de la face externe et du conduit auditif de cette oreille.

La réaction de Bordet-Wassermann, en juillet 1930 (Docteur Cuvier), avait été positive faible, et avec le sang prélevé le 28 avril

1931 positive forte : + + + + (Hecht). Soumis à un traitement mercuriel intensif, en présence de l'échec des arsenicaux et des bismuthiques, avec 3 grammes d'iodure de potassium par jour, il reçoit 40 injections de cyanure de mercure de 0 g. 01 à 0 g. 02, à raison d'une injection quotidienne avec trois jours de repos entre la septième et la dixième injection. Après quoi, le nez est sauvé, l'ulcération de la lèvre est en voie de cicatrisation. Malheureusement, survient au début de juillet une diphtérie sérieuse, qui oblige à suspendre le traitement par le surfarsénol et le bivatol, ce qui permet à l'ulcération de l'oreille droite et de son voisinage de récidiver, et à une périostite intense, volumineuse, du tibia gauche, d'apparaître.

Le traitement est repris par le bivatol, administré par le Docteur Molinié, qui a suivi depuis le malade.

OBSERVATION IV (Résumée et inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

M..., 40 ans, se présente à ma consultation, le 27 août 1931, pour une éruption qui daterait d'une dizaine de jours, couvrant le thorax et les membres, sous forme de syphilides papuleuses post-roséolique. Sur les paumes et les plantes je note la présence de nombreux éléments miliaires et lenticulaires, très douloureux au toucher. En même temps, ulcérations du type secondaire, du gland, de l'anus et de son voisinage. Polyadénopathie. Rien à la gorge. Grosse adénopathie épitrochléenne gauche. Au point de vue état général, le malade, grand, vigoureux, sportif, a considérablement maigri (de 8 à 10 kilos). Il est pâle, asthénique.

Le B.-W. est négatif; mais nous apprenons que le malade prend, depuis un mois et demi, du stovarsol quatre fois par semaine pour une vieille recto-colite dysentérique.

Le malade reçoit 12 injections de cyanure de mercure à partir du 2 septembre. A ce moment-là, des plaques muqueuses étaient apparues dans la gorge, et le Wassermann est devenu positif après le sixième cyanure.

Il est mis au traitement par le novarsénobenzol, après le cyanure :

1^{re} semaine : N.A.B., 0,15 — 0,30;

2^e semaine : N.A.B., 0,45 — 0,60,

et ensuite, à une semaine d'intervalle, 3 injections de 0 g. 75, et 3 injections de 0 g. 90 de novarsénobenzol.

Après ce traitement arsénical, les lésions n'ont pas rétrocedé complètement, surtout les lésions des mains.

A partir du mois de novembre, il est soumis à des cures de bivatol. Après 7 injections, toutes les lésions ont disparu. Après la quinzième, le malade gagne du poids. A partir du mois de mars 1932, il peut être considéré comme dans le meilleur état, et il continue à être soumis, jusqu'au 13 janvier 1933, à des séries de cures, soit de bivatol, soit d'olbia, à raison de 15 injections, 2 injections par semaine.

L'état général est parfait (13 janvier 1933) et le B.-W. est négatif depuis août 1932.

OBSERVATION V (Résumée et inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

M... (A.), 27 ans, a contracté un chancre induré diagnostiqué en mai 1931.

Le B.-W. était + + + +. Le Docteur Oraison a fait une série de 914 des plus correctes, très régulière, à une dose voisine de 7 grammes, dont 2 injections à 0 g. 90 et une seconde série analogue terminée depuis quelques jours. Lorsque, le 7 décembre 1931, le malade m'est envoyé par le Docteur Oraison, parce qu'il présente un syndrome de syphilis secondaire floride, avec plaques muqueuses des lèvres, de la gorge, de la région anale, éruption de syphilides cuivrées papulo-squameuses et en particulier de plaques papuleuses entourées d'une colerette desquamante infiltrée, tendant à diffuser et à se répandre, couvrant les paumes des mains et les plantes. Le B.-W. est + + + +.

Premier traitement : Cure de biazan (2 injections par semaine),

15 au total entre le 7 décembre 1931 et le 21 janvier 1932. Au cours de cette cure toutes les lésions ont disparu en deux ou trois semaines.

Deuxième cure : Bivato1 (2 injections par semaine), 15 au total entre le 17 février et le 15 avril 1932. Un mois après, B.-W. négatif.

Nouvelle cure bismuthique, mêmes doses, mêmes intervalles, 14 injections de solmuth du 17 mai au 1^{er} juillet 1932.

Cure d'olbia (10 injections) du 25 octobre au 25 novembre.

Nouvelle cure de bivato1 (10 injections) du 29 décembre 1932 au 30 janvier 1933.

Reprise du traitement le 6 courant avec du néocardyl.

Tous ces médicaments : bivato1, biazan, solmuth, olbia, néocardyl, ont été parfaitement tolérés, n'ont pas empêché le malade de mener une vie commerciale très active, sans interrompre des parties hebdomadaires de football.

Le B.-W., fait (avant de reprendre chaque nouvelle cure) au laboratoire régional de sérologie, est resté négatif.

OBSERVATION VI (Résumée et inédite).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

X..., 30 ans, voyageur de commerce, se présente à ma consultation le 5 novembre 1931 porteur d'un chancre syphilitique diagnostiqué par un confrère à Toulouse, qui a commencé un traitement par le 914, continué par mon collègue le professeur agrégé Watrin, à Nancy.

Le malade a reçu plusieurs injections de novarsénobenzol, dont plusieurs à 0 g. 90, la dernière le 1^{er} janvier 1932. Le traitement a été continué en cours de voyage par des doses qui n'ont pu m'être indiquées, dont deux à 0 g. 90 de novarsénobenzol.

Je retrouve ce malade dans un état pitoyable. Pâle, anémique, asthénique, ayant maigri de 6 kilos, se plaignant de douleurs intenses du type ostéocope au niveau des tibias et des bras, douleurs nocturnes, occasionnant l'insomnie et réalisant un syndrome pseudo-rhumatismal, surtout des articulations tibio-tarsiennes.

On lui a conseillé de prendre du salicylate de soude. Le médicament a été sans résultat. Ce malade a présenté aussi de nombreuses lésions tuberculo-croûteuses syphilitiques du cuir chevelu, traitées, dans une grande ville, pour de l'impétigo de Boccard.

A l'examen : Syphilides du cuir chevelu signalées.

Lèvres, langue, gorge, tapissées de plaques muqueuses.

Syphilides péribuccales. Polyadénopathie de la nuque et du cou.

B.-W., Hecht + + + +. Meinicke +.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. Il convient d'ajouter que le malade, par goût et par habitude, veille tard, boit beaucoup, est amateur de dancing et abuse au point de vue génital. D'accord avec le Professeur Watrin (de Nancy), il est soumis à un traitement par le bivatol que nous appliquons alternativement, et le 20 mai 1932, il m'écrit, ainsi que son entourage, qu'il ne présente plus aucune lésion, qu'il a repris ses forces et son embonpoint (64 kg. 800 fin février 1932, 71 kilos le 20 mai 1932), et il considère cette guérison comme miraculeuse.

OBSERVATION VII (Résumée et inédite.)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

P..., 27 ans, navigateur, a contracté la syphilis le 15 février 1932, dont le chancre du prépuce a été diagnostiqué par M. Thorel (du Havre).

La réaction de Bordet-Wassermann était positive.

Il reçoit de ce confrère 1 injection de novarsénobenzol, et, obligé d'embarquer, ne peut continuer à recevoir les soins de M. Thorel.

Arrivé à Dunkerque, il consulte un médecin, qui procède à la circoncision et conseille au malade de se faire lui-même des injections intra-veineuses de novarsénobenzol, ce qu'il a fait en cours de voyage.

Il a reçu ainsi 0 g. 15 de M. Thorel, et ensuite 2 injections de 0 g. 30, 2 autres de 0 g. 45 par semaine, jusqu'à une dose totale de 6 grammes de novarsénobenzol.

Lorsque je l'examine, le 9 juin 1932, à son débarquement, il présente de nombreux signes de syphilis secondaire floride, avec un enrrouement caractéristique, qui est presque de l'aphonie, des plaques muqueuses sur la gorge, une éruption abondante de syphilitides papulo-squameuses psoriasiformes, saillantes, circlinées, du front, des ailes du nez, du tronc, de la région génitale et anale. Polyadénopathie cervicale, sous-maxillaire, épitrochléenne, inguinale, toutes volumineuses. Mauvais état général, asthénie, pâleur, alopecie en clairière au début.

Le Bordet-Wassermann est + + +. Il est mis immédiatement à un traitement par le solmuth, dont il reçoit 15 injections (2 par semaine) du 11 juin au 5 août.

Le Bordet-Wassermann à cette date est négatif, et il l'est resté depuis. Le traitement par l'olbia, puis par le bivatol a continué jusqu'à l'heure actuelle, sur le type de la première série bismuthique.

*
* *

Chez ce malade, on peut dire qu'évidemment l'intervalle entre la dernière injection de novarsénobenzol et le moment où je l'ai examiné a été trop grand, mais il faut considérer que les lésions évoluaient depuis un mois et demi quand je l'ai vu pour la première fois et qu'il semble bien s'agir d'une arséno-résistance.

Il faut d'ailleurs tenir compte que l'on ne peut savoir exactement comment le sujet a pratiqué ses injections intra-veineuses et s'il n'a pas perdu de médicament.

V

Etude et formes cliniques de l'arséno-résistance.

Nous avons dit que la résistance de la syphilis au traitement arsenical se présente en clinique de façon très variable, car la diversité d'action du médicament est infinie entre les deux cas extrêmes : celui, le plus net, où non seulement

l'arsenic n'améliore pas les lésions, mais les aggrave, et celui où la guérison s'effectue bien, mais très lentement en comparaison avec les cas analogues traités de même.

Le classement des syphilis arséno-résistantes, tel qu'il a été établi par Gougerot, par Nicolas, Laccassagne et Froment, comprend trois degrés :

- les arséno-récidives;
- l'arséno-résistance caractérisée;
- l'arséno-activation.

Nous trouvons cette classification un peu trop restrictive, il y aurait intérêt à lui ajouter les cas où l'arsenic n'agit que lentement. Nous étudierons d'abord ces formes atténuées de l'arséno-résistance, auxquelles le terme « d'arséno-résistance larvée » semble être celui qui s'applique le mieux.

A. — Arséno-résistance larvée.

Les formes atténuées de l'arséno-résistance, « les demi-arséno-résistances » de Gougerot, sont celles qui risquent le plus souvent de passer inaperçues, car elles ne se manifestent que par une lenteur anormale dans la cicatrisation des lésions. Après la première injection de composé arsenical, le chancre peut s'agrandir, suinter abondamment, en un mot il peut s'aggraver; c'est le phénomène de la réaction d'Herxheimer. Cette réaction est tout à fait passagère, et les injections pratiquées par la suite font disparaître rapidement les lésions.

Habituellement, un chancre de dimensions moyennes est cicatrisé après la troisième injection arsenicale, c'est-à-dire en une dizaine de jours. Le même délai s'observe également pour la roséole.

Plus rarement, la cicatrisation du chancre est particulièrement lente, et on ne sait si ce retard doit être attribué à l'arsenic ou à l'évolution naturelle du chancre. Ce sont là les

formes larvées de l'arséno-résistance. L'observation suivante en est un exemple :

OBSERVATION I (Thèse de MARTIN, 1934).

(M. le Professeur agrégé JOULIA, Hôpital de la Salubrité.)

D... (Alice), prostituée, âgée de 22 ans, est entrée dans le service le 31 octobre 1930 pour métrite gonococcique. Elle n'a aucun antécédent syphilitique. Le 10 novembre 1930, on note, à l'examen, l'existence d'une petite érosion lenticulaire siégeant à la racine du capuchon du clitoris, légèrement indurée et suintant une sérosité claire. Il n'y a pas de ganglions appréciables. Le 13 novembre 1930, c'est un chancre en cocarde typique que nous apercevons. La sérosité contient de nombreux tréponèmes, et un ganglion est apparu dans l'aîne gauche. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

La malade est soumise au traitement par le novarsénobenzol. Elle reçoit :

le 13 novembre 1930, 0 g. 15;

le 17 novembre 1930, 0 g. 30;

le 20 novembre 1930, 0 g. 45.

Le 20 novembre 1930, le chancre suinte toujours abondamment et ne présente pas de tendance marquée à la cicatrisation.

Le 27 novembre 1930, la précédente injection n'a amené aucune transformation et l'on commence le traitement bismuthique.

Le 27 novembre 1930, muthanol, demi-ampoule.

Le 1^{er} décembre 1930, muthanol, une ampoule.

Le 4 décembre 1930, après ces deux injections, le chancre est complètement cicatrisé et l'on poursuit le traitement. La cure de 15 injections se termine le 1^{er} février 1931.

Du 2 février 1931 au 8 mars 1931, la malade est soumise au traitement par le sulfarsénol. A la dose de 0 g. 30, elle présente de la congestion de la face, de la céphalée, des étourdissements.

Du 15 mars 1931 au 10 juillet 1931, on fait une cure de mu-thanol.

Le 17 août 1931, on la met au bivatol.

Elle s'absente pendant un an et demi.

Elle est actuellement, depuis son retour (8 février 1933), en traitement par le bivatol.

Le B.-W. est négatif.

Le novarsénobenzol employé aux doses habituelles n'a pas eu dans ce cas le pouvoir de cicatrisation qu'on était en droit d'attendre de lui, sur un chancre datant de trois jours. En effet, trois jours après l'injection de 0 g. 30, il suinte toujours aussi abondamment, et six jours après l'injection de 0 g. 45 il ne présente pas de tendance marquée à la cicatrisation. Par contre, 2 injections de bismuth (muthanol), 3 cc. au total, ont suffi pour le faire disparaître.

Il est possible que si la cure de novarsénobenzol avait été prolongée l'accident aurait disparu. Mais ce qui nous semble certain, c'est qu'en pratique on doit considérer un tel cas comme peu sensible à l'arsenic. Il convient alors de laisser de côté un traitement arsenical qui s'avère peu efficace, et d'attaquer les lésions par le bismuth. C'est parce qu'il y a doute qu'il faut accorder à ces malades le bénéfice du doute.

B. — Arséno-récidive.

Cette forme est de beaucoup la plus fréquente. Elle groupe tous les cas où les malades sont favorablement influencés au début par le traitement arsenical et dont les accidents réapparaissent peu de temps après ou dans le cours même de la série d'injections. Elle est également la plus intéressante à connaître en raison des erreurs qu'elle peut faire commettre.

En effet, si la syphilis arséno-résistante complète, caractérisée, ne peut passer inaperçue ni du malade ni du médecin, il n'en est pas de même des arséno-récidives. Ainsi que le dit M. le Professeur Gougerot dans le *Bulletin thérapeuti-*

que, « on s'acharne à continuer le novarsénobenzol, qui commence à agir; on s'étonne de son peu d'action, on perd un temps précieux; on a beau augmenter les doses, répéter les cures, la syphilis résiste, alors que par contraste quelques injections de bismuth le guérissent rapidement et complètement ».

L'arséno-récidive peut apparaître après une de ces guérisons traînantes rencontrées dans la forme larvée, mais le plus souvent la guérison s'est opérée normalement et il était impossible de suspecter la possibilité d'une résistance au traitement.

Le délai d'apparition de ces nouvelles lésions, bien qu'assez court en général, est très variable. Dans l'ensemble des observations publiées, il paraît être d'une quinzaine de jours après la fin de la première cure arsenicale. Peut-être cette date correspond-elle à la persistance d'une quantité minima d'arsenic dans les tissus. L'arsenic a suffi seulement à maintenir le malade sans lésions visibles tant que son action s'est poursuivie, mais n'a pas empêché l'évolution de la syphilis, qui se manifeste peu après par des poussées offensives.

Ces arséno-récidives se présentent en clinique sous des aspects variables :

I. — Dans un certain nombre de cas, la récidive réalise des lésions banales de syphilis : roséole, plaques muqueuses, syphilides papuleuses disséminées du type le plus habituel.

Les plaques muqueuses, qui existent dans la grande majorité des syphilis secondaires régulières, se rencontrent assez peu dans les arséno-récidives; parmi les 18 malades de Gougerot, Bunier, Weill et Ragu, 2 seulement en étaient atteints. Par contre, les douleurs osseuses sont signalées plus fréquemment qu'il n'est habituel. Nous rapportons l'observation d'un malade présentant et des plaques muqueuses et des douleurs osseuses (obs. IV).

OBSERVATION II (Inédite).

(Dispensaire de Prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultations de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Apparition de syphilides papulo-croûteuses, disséminées, chez une malade ayant présenté un accident primitif datant de un mois et demi et ayant reçu une série complète de novarsénobenzol.

B... (Simone), prostituée, âgée de 22 ans, vient à la consultation, le 27 janvier 1932, parce qu'elle souffre de la tête depuis un mois environ. Cette céphalée est à maximum vespéral.

On ne note rien d'anormal à l'examen du système nerveux. Pas d'inégalité pupillaire. Pas d'Argyll-Robertson.

Dans ses antécédents, on note un chancre contracté à l'âge de 16 ans et traité à Saint-Lazare par une série de novarsénobenzol. La malade interrompt son traitement pendant deux mois. Il y a un an et demi est traitée de nouveau à Saint-Lazare par une nouvelle série de novarsénobenzol.

Pas d'autres traitements depuis.

Le 3 février 1932, on commence au Dispensaire une série de cyanure de mercure intra-veineux, dont la malade reçoit 8 injections. Le B.-W. est négatif.

Le 15 février 1932, elle rentre à la Salubrité pour un accident typique de la grande lèvre droite. On note la présence de tréponèmes à l'ultra-microscope. Ce chancre s'accompagne d'une grosse adénopathie satellite.

La malade reçoit une série complète de novarsénobenzol et quitte l'Hôpital de la Salubrité le 14 mars 1932, blanchie.

Le 1^{er} avril 1932, elle revient à la Salubrité pour une éruption généralisée malgré le traitement, donc dix-sept jours après la fin de la série.

Il s'agit d'une éruption papulo-croûteuse, disséminée sur les membres supérieurs et inférieurs, infiltrée, à tendance psoriasi-

forme. On observe quelques plaques décapillées de la langue et la présence de syphilides palmaires. Rougeur des grandes lèvres, surtout marquée à droite, et tendance à l'érosion. B.-W. 0. Meinicke, 0.

Le 4 avril, on commence une série d'injections de cyanure de mercure.

Du 4 avril 1932 au 14 avril 1932 : Cy Hg, 0,01.

On constate une amélioration très nette à la sixième injection.

Le 18 avril, on fait du bivatol :

18 avril 1932 : bivatol, 1/2 ampoule;

21 avril 1932 : bivatol, 1 ampoule;

25 avril 1932 : bivatol, 1 ampoule;

28 avril 1932 : bivatol, 1 ampoule;

2 mai 1932 : bivatol, 1 ampoule;

6 mai 1932 : bivatol, 1 ampoule;

9 mai 1932 : bivatol, 1 ampoule.

A cette date les lésions sont guéries au niveau de la langue. Au niveau des membres supérieurs et du tronc, l'infiltration des placards a disparu. Il n'en reste que de larges squames en voie d'élimination. La malade est actuellement en traitement par le bivatol au Dispensaire. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Il ne saurait s'agir ici d'une réinfection, le temps écoulé entre les deux accidents primitifs étant trop long (huit ans). C'est un cas qui montre bien le processus classique d'une arséno-récidive, se manifestant par une éclosion de syphilides dix-sept jours après une série complète de novarséno-benzol.

OBSERVATION III (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultations de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Syphilides érosives des fosses nasales. Syphilides papuleuses de la face et du cou, survenant après une série complète de sulfarsénol.

S... (Marie), âgée de 47 ans, hôtelière, vient à la consultation du 26 août 1932, présentant une roséole secondaire à grands éléments. Syphilides palmaires. Asthénie, amaigrissement, céphalées quotidiennes depuis un mois environ.

On fait un traitement par le cyanure de mercure. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Du 26 août au 16 septembre 1932, la malade reçoit 16 injections de 0 g. 01 de cyanure de mercure. A la septième injection, les syphilides s'affaissent, à la onzième, elles ont disparu.

Le 19 septembre 1932, on fait un traitement par le sulfarsénol sous-cutané.

Du 19 septembre au 24 novembre 1932, la malade reçoit une série complète, dont 4 de 0 g. 60.

Elle revient dix-huit jours après, présentant des syphilides érosives des fosses nasales et des syphilides papuleuses de la face et du cou.

La réaction de Bordet-Wassermann est devenue négative.

On recommence un traitement par le cyanure de mercure, dont la malade reçoit 9 injections (du 16 décembre au 24 décembre 1932).

Les syphilides ont disparu. On commence une série de muthanol, que la malade termine à la quinzième injection.

Nous signalons cette observation non pas tant comme exemple d'arséno-récidive que pour montrer que cette dernière peut aussi bien se manifester avec le sulfarsénol qu'avec le novarsénobenzol.

OBSERVATION IV (thèse de MARTIN, 1931).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne Professeur PETGES;
consultation de M. le Docteur DAVID-CHAUSSEÉ.)

Accident primitif. Plaques muqueuses et syphilides palmaires; douleurs très vives au niveau du tibia gauche; survenant trente-cinq jours après la fin d'une première série d'injections de sulfarsénol.

A... (Amédée), manœuvre, âgé de 36 ans, vient, le 1^{er} mai 1930, pour un chancre syphilitique du sillon balano-préputial. La réaction de Wassermann pratiquée ce jour-là a été fortement positive.

Du 1^{er} mai au 4 juin 1930, ce malade a reçu à l'hôpital 0 g. 15 de novarsénobenzol, puis, ce médicament étant mal toléré, 0 g. 06, 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24, 0 g. 30, 0 g. 36, 0 g. 42 de sulfarsénol sous-cutané. Ces injections provoquaient du reste une légère élévation de température et un peu de céphalée. Devant cette intolérance, le 4 juin 1930, on commence une série d'arsaminol, interrompue pour les mêmes raisons.

Le malade ne revient à la consultation que le 28 juin, et il se plaint de douleurs très vives au niveau du tibia gauche. Il n'y a pas de périostite visible. Un sirop mixte, du type sirop de Gibert, est prescrit au malade, et le 5 juillet 1930 ses douleurs tibiales ont régressé.

Le même traitement est poursuivi, mais, le 15 juillet 1930, ce malade revient avec des plaques muqueuses des fosses nasales et des syphilides palmaires du type second-tertiaire, accidents remarqués depuis cinq à six jours.

Cet homme ne pouvant venir à la consultation régulièrement, on lui prescrit des pilules d'hectargyre, et lorsqu'il revient, le 14 février 1931, il ne présente plus de lésions.

Il avait pris et il continue encore à prendre un sirop mercuriel et ioduré.

Comme nous le disions au début, ce malade est intéressant parce que les récidives de sa maladie ont revêtu la forme de

plaques muqueuses, manifestation peu banale de l'arséno-récidive. Par contre, les douleurs osseuses rentrent bien dans le cadre observé assez couramment. Nous ne pensons pas qu'il puisse s'agir là d'un phénomène d'hydrargyro-résistance associé à l'arséno-résistance.

En effet, les lésions ont apparu quelques jours après le début du traitement par le mercure, dont l'action sous cette forme a été trop lente pour faire avorter les accidents constatés. De plus, la continuation de la médication a guéri le malade, et actuellement le résultat atteint est consolidé par le sirop mixte.

*
* *

II. — Les accidents, tout en restant typiques, représentent des formes assez rares : syphilides acnéiques (Gaté), syphilides varioliformes (Samon), mais surtout syphilides *papulo-squameuses*. En effet, celles-ci se rencontrent fréquemment et se signalent par une hyperkératose très accentuée, presque psoriasiforme. Gougerot y a insisté à plusieurs reprises. « Sa fréquence, dit-il, est telle que chaque fois que nous apercevons des syphilides papulo-squameuses disséminées nous suspectons un arséno-résistant ou un arséno-récidivant. »

OBSERVATION V (thèse de MARTIN, 1934).

Due à l'obligeance du Docteur LE COULANT.)

Chancre induré datant de quelques jours. Récidives d'aspect papulo-squameux sept jours après la fin de la première série de novarsénobenzol.

S... (C.), âgé de 22 ans, est vu pour la première fois le 1^{er} décembre 1930. Il présente depuis quelques jours un chancre induré de la verge. La sérosité du chancre contient des tréponèmes et la réaction de Hecht-Sabrazès est négative.

Le traitement est commencé par le novarsénobenzol intra-veineux, dont il reçoit les doses suivantes :

1^{er} décembre 1930 : 0 g. 15;
3 décembre 1930 : 0 g. 30;
5 décembre 1930 : 0 g. 45;
8 décembre 1930 : 0 g. 60;
15 décembre 1930 : 0 g. 75;
22 décembre 1930 : 0 g. 75;
29 décembre 1930 : 0 g. 75;
5 janvier 1931 : 0 g. 75;
12 janvier 1931 : 0 g. 75.

Le 19 janvier, il revient porteur d'une éruption de syphilides papulo-squameuses profuses siégeant sur le visage et le tronc. Il n'y a pas d'albumine dans les urines, aussi le traitement est aussitôt continué par le bivatol, dont il reçoit, jusqu'au 10 mars 1931, 15 injections intra-musculaires à raison de 2 par semaine.

Le 7 avril 1931, la réaction de Hecht est négative et il est pratiqué au malade les injections suivantes :

7 avril 1931 : N.A.B., 0 g. 15;
9 avril 1931 : N.A.B., 0 g. 30;
14 avril 1931 : N.A.B., 0 g. 45.

Le médicament doit être abandonné, le malade étant intolérant; une heure après l'injection de 0 g. 45, il a présenté des nausées, des vomissements et un état fébrile qui dura toute la nuit.

Du 19 avril au 6 juin 1931, il reçut une série de 15 injections de bivatol.

Le 6 juillet 1931, la réaction de Hecht est négative.

Du 6 juillet au 26 août 1931, 15 injections d'arsaminol sont pratiquées à ce malade, et le 21 septembre 1931 la réaction de Hecht est négative.

Du 22 septembre au 10 novembre 1931, le traitement est poursuivi par une cure de 15 injections de bivatol.

Voilà un malade qui, un mois et demi environ après le début de la syphilis, a présenté des récides d'aspect papulo-squameux. Le traitement, constitué par 6 injections intra-veineuses de novarsénobenzol, avait cependant été très complet et l'on a l'impression que les injections reçues ont simplement maintenu le malade sans lésions visibles.

Toutefois, l'arsenic paraît avoir activé la maladie, puisque ces syphilides papulo-squameuses sont un peu prématurées étant donné l'âge de la maladie.

*
* *

III. — Dans une troisième catégorie de faits se placent des lésions typiques par leur aspect, *mais atypiques par le moment où elles surviennent*. Nous entendons par là des lésions tertiaires ou secundo-tertiaires survenant dans les premières semaines ou dans les premiers mois de la syphilis.

Ces accidents tertiaires peuvent être, bien qu'assez rarement, des accidents nerveux ou des accidents vasculaires.

Plus souvent ce sont des lésions cutanées circinées ou en nappe, qui siègent avec prédilection au nez et aux mains et particulièrement aux paumes.

Nous rapportons une observation caractéristique de ces manifestations.

OBSERVATION VI (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultation de M. le professeur agrégé JOULIA.)

Apparition de syphilides palmaires circinées chez une malade ayant présenté un accident primitif datant de deux mois.

L... (Jeanne), 23 ans, prostituée, a présenté un accident primitif il y a deux mois. Traitée à Montpellier depuis le 31 mars 1930 par du novarsénobenzol intra-veineux. Actuellement, vient au Dispensaire parce qu'elle présente des céphalées de type syphilitique datant de trois semaines.

Le 14 mai 1930, date de sa première consultation à Bordeaux, sa réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive. Elle a reçu jusqu'à ce jour 0 g. 60 de novarsénobenzol. On continue la série.

14 mai 1930 : N.A.B., 0 g. 60;

21 mai 1930 : N.A.B., 0 g. 75;

4 juin 1930 : N.A.B., 0 g. 60.

Le 18 juin 1930, la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Le 12 juillet 1930, apparition de syphilidés palmaires circinées.

La malade est hospitalisée à la Salubrité.

Au 23 juillet 1930, la malade a reçu à la Salubrité : 0 g. 15, 0 g. 30, 0 g. 40 de novarsénobenzol.

Les syphilides disparaissent à cette dose :

23 juillet 1930 : N.A.B., 0 g. 60;

30 juillet 1930 : N.A.B., 0 g. 75;

13 août 1930 : N.A.B., 0 g. 75;

27 août 1930 : N.A.B., 0 g. 75;

3 septembre 1930 : N.A.B., 0 g. 75;

10 septembre 1930 : N.A.B., 0 g. 75;

La malade quitte l'hôpital le 13 septembre 1930, sans aucune réapparition d'accidents cutanés.

Il faut, en outre, citer comme particulièrement fréquentes les *récidives chancriformes* ou *pseudoréinfections*. Ces accidents, rares dans la pratique courante, se rencontrent environ une fois sur quatre ou cinq observations d'arséno-résistance.

OBSERVATION VII (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultation de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Ulcération chancriforme de la grande lèvre droite, avec présence de tréponèmes. Apparue au cours d'une série de sulfarsénol.

M... (Fernande), âgée de 22 ans, sans profession, vient au dispensaire le 7 février 1929.

La malade a déjà été traitée à Niort, il y a six mois, par une série de sulfarsénol, parce qu'elle présentait des lésions de syphilis secondaire.

Actuellement, on ne constate rien.

Le Bordet-Wassermann est négatif.

La réaction de Vernes est négative.

16 février 1929 : sulfarsénol, 0 g. 12;

23 février 1929 : sulfarsénol, 0 g. 18;

7 mars 1929 : sulfarsénol, 0 g. 24;

14 mars 1930 : N.A.B. : 0 g. 60;

21 mars 1930 : N.A.B. : 0 g. 75;

4 avril 1930 : N.A.B. : 0 g. 60.

7 avril 1931 : N.A.B. : 0 g. 15;

9 avril 1931 : N.A.B. : 0 g. 30;

14 avril 1931 : N.A.B. : 0 g. 45.

14 mai 1929 : sulfarsénol, 0 g. 36;

28 mai 1929 : sulfarsénol, 0 g. 42;

11 juin 1929 : sulfarsénol, 0 g. 42;

18 juin 1929 : sulfarsénol, 0 g. 48;

24 juin 1929 : sulfarsénol, 0 g. 36.

Le 24 juin 1929, la malade est hospitalisée à l'Hôpital Saint-André pour salpingite droite. Elle est sortie de l'hôpital il y a deux jours.

La recherche de l'albumine dans les urines ne montre que de faibles traces.

On recommence, le 4 juillet 1929, une nouvelle série de sulfarsénol.

Du 4 juillet au 29 août 1929, la malade reçoit : 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 24, 0 g. 30, 0 g. 36, 0 g. 42, 0 g. 42 de sulfarsénol.

Au cours du traitement par le sulfarsénol, toujours bien supporté, sans le moindre malaise, cette malade a constaté en faisant sa toilette, le 14 août 1929, la présence sur la grande lèvre droite d'un bouton, « c'était plutôt une sensation d'induration, comme s'il y avait là une grosse lentille », spontanément indolore à la pression.

Les 19, 20, 21 août, la malade est réglée normalement.

Le 22 août 1929, ce petit bouton s'ulcère progressivement. C'est d'ailleurs à partir de cette date que la malade est un peu incommodée : sensation de gêne continue et de brûlure à la miction.

Le 29 août 1929, à l'examen : pas d'adénopathie inguinale sur la face interne de la grande lèvre gauche, à la hauteur du méat, présence d'une ulcération à fond rose, suintante, à bords nets, légèrement surélevés. A la palpation, on ne sent pas d'induration ligneuse cartonnée. L'ultra-microscope révèle la présence de tréponèmes.

Du 2 septembre au 16 octobre 1929, la malade reçoit : 0 g. 48, 0 g. 54, 0 g. 60, 0 g. 60, 0 g. 60, 0 g. 60 de sulfarsénol.

Le 5 septembre 1929, c'est-à-dire après avoir reçu 0 g. 54 de sulfarsénol, la lésion a un peu diminué de volume, la malade constate elle-même une amélioration, la consistance est nettement moins ferme. Le 3 octobre la lésion est cicatrisée.

Du 17 octobre au 5 décembre 1929, la malade reçoit 9 injections de Quinby.

Du 22 mars au 17 juillet 1930, on fait une série d'acétylsarsan (20 injections).

La malade se marie le 21 août 1930. Elle est actuellement en traitement par le Quinby.

OBSERVATION VIII (Thèse de MARTIN, 1931).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultation de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Apparition d'un accident chancriforme quatorze jours après la fin d'une première série chez un sujet porteur d'un accident primitif datant de huit jours.

L... (Gérard), coiffeur, âgé de 19 ans, vient consulter, le 13 janvier 1931, pour un accident primitif datant de huit jours. C'est un chancre typique, du type diphtéroïde, gros comme un pois, siégeant sur le reflet préputial. Une polyadénopathie inguinale ac-

compagne cette lésion dont la sérosité contient des tréponèmes à l'ultra-microscope.

Le malade est aussitôt soumis au traitement par le novarsénobenzol.

Réaction de Wassermann : négative.

13 janvier 1931 : N.A.B., 0 g. 15;

16 janvier 1931 : N.A.B., 0 g. 30.

Réaction de Wassermann : négative.

20 janvier 1931 : N.A.B., 0 g. 45;

27 janvier 1931 : N.A.B., 0 g. 60.

Réaction de Wassermann : positive.

3 février 1931 : N.A.B., 0 g. 75.

Réaction de Wassermann : positive.

10 février 1931 : N.A.B., 0 g. 75;

24 février 1931 : N.A.B., 0 g. 60.

Réaction de Wassermann : négative.

3 mars 1931 : N.A.B., 0 g. 75;

3 mars 1931 : N.A.B., 0 g. 75;

10 mars 1931 : N.A.B., 0 g. 75;

17 mars 1931 : N.A.B., 0 g. 75.

Soit au total : 5 g. 85 pour un poids de 57 kilos.

Le 7 avril 1931, le malade revient porteur d'une érosion ovulaire nettement indurée, recouverte d'une croûte et siégeant sur le limbe préputial. Cet accident chancriforme date de huit jours, soit environ quinze jours après la fin de la première série d'injections.

Le malade est soumis à un traitement par le bivatol, dont il reçoit 15 injections jusqu'au 26 mai 1931.

Le 30 juin 1931, la réaction de Wassermann est négative. Une série complète de sulfarsénol est effectuée jusqu'au 31 août 1931 : elle se termine par quatre injections de 0 g. 60.

Actuellement, le malade fait son service militaire et suit un traitement régulier par le bivatol.

En somme, il s'agit d'un malade traité à la période présérologique de sa syphilis, qui a présenté un accident chancriforme quatorze jours après la fin de la première série de novarsénobenzol. Cette cure a été cependant très régulière. Certains pourraient dire que les 0 g. 75 injectés étaient insuffisants, mais il est alors peu pratiqué d'user d'un médicament à des doses trop élevées, alors que d'autres produits sont susceptibles de donner des résultats égaux sinon meilleurs avec moins de risques.

*
* *

IV. — Une dernière variété clinique d'arséno-récidive est constituée par des *efflorescences atypiques* dont l'origine syphilitique n'est nullement évidente et dont le diagnostic serait difficile sans la notion du traitement arsenical. Gaté les décrit ainsi : « Le plus souvent, ce sont les membres, en particulier les avant-bras, qui sont atteints... Il s'agit d'éléments arrondis, de dimensions variables, rosés et recouverts de fines squames, objectivement on a l'impression de lésions parakératosiques.

Sans empiéter sur le terrain de la pathogénie, il nous est permis de rappeler que ces lésions atypiques ont été considérées par Jadasshon et Jessner comme des manifestations allergiques de la syphilis. Elles se rapprocheraient en cela des parakératoses, où l'on tend à voir à la suite de Ravaut des « réactions secondes » à des antigènes très divers. L'analogie clinique s'expliquerait ainsi par une pathogénie semblable.

C. — Arséno-résistance caractérisée.

L'arséno-résistance caractérisée se traduit par une action nulle, ou presque, de l'arsénobenzol sur la syphilis. La mala-

die continue d'évoluer de façon normale, les lésions que présentait le malade ne guérissent nullement ou sont à peine influencées par le traitement.

Nicolas, Lacassagne et Froment distinguent deux variétés d'arséno-résistance caractérisée correspondant aux arséno-résistances primaires et secondaires des auteurs allemands.

a) *L'arséno-résistance d'emblée ou primaire*. Les lésions les premières constatées résistent au premier traitement. C'est la variété la moins fréquente.

Il est exceptionnel, en effet, que l'arsenic n'ait aucune influence sur les accidents pour lesquels un malade vient consulter. Souvent, ces lésions sont améliorées ou guéries par les premières injections, puis l'efficacité se perd, et la résistante s'installe.

b) *L'arséno-résistance acquise ou secondaire* constitue l'évolution naturelle des arséno-récidives. Parmi les malades récidivants, une partie se laisse vaincre par la continuation ou le renforcement du traitement arsenical; une partie, la plus grande, n'est nullement influencée, et l'arsenic, qui a guéri les accidents du début, échoue contre la récurrence.

L'observation suivante en est un exemple :

OBSERVATION IX (Thèse de MARTIN, 1934).

(Due à l'obligeance du Docteur LE COULANT.)

Syphilides palmaires

survenues au cours d'une deuxième série de novarsénobenzol.

S... (Jean), âgé de 21 ans, s'est présenté le 30 avril 1930 porteur d'un chancre du fourreau, dans la sérosité duquel se trouvaient de nombreux tréponèmes à l'ultra-microscope. La réaction de Hecht était fortement positive. Du 30 avril 1930 au 20 juin 1930, une cure de novarsénobenzol intra-veineux fut pratiquée à ce malade

Il reçut 6 g. 80 de médicament, à doses progressivement croissantes.

Le 11 juillet 1930, la réaction de Hecht est négative, et on institue un traitement par des injections de bismuth oléo-soluble. Du 11 juillet 1930 au 11 septembre 1930, il reçoit 10 injections, à raison de 2 par semaine.

Le 13 novembre 1930, la réaction de Hecht est négative, et une deuxième série de novar est commencée.

18 novembre 1930 : N.A.B., 0 g. 15;

19 novembre 1930 : N.A.B., 0 g. 30;

22 novembre 1930 : N.A.B., 0 g. 45;

2 décembre 1930 : N.A.B., 0 g. 60;

8 décembre 1930 : N.A.B., 0 g. 75;

13 décembre 1930 : N.A.B., 0 g. 90;

22 décembre 1930 : N.A.B., 0 g. 90;

27 décembre 1930 : N.A.B., 0 g. 90.

Le malade, revu le 9 janvier 1931, présente une floraison de syphilides palmaires apparues depuis le 22 décembre 1930, date à laquelle il a reçu une deuxième injection de 0 g. 90. La réaction de Wassermann est positive, ainsi que la réaction de Meinicke. Du 9 janvier au 15 février, une cure de 12 injections de bivatol est pratiquée.

Puis, du 10 mars au 10 mai 1931, une deuxième cure de 15 injections du même médicament est encore effectuée, et le 3 juin 1931 la réaction de Hecht est négative.

Le malade est alors mis en traitement par le sulfarsénol, dont il reçoit 0 g. 12, 0 g. 18, 0 g. 44, et depuis il n'a pas été revu.

Tous ces faits de résistance secondaire ne sont pas, du reste, à la charge des arsénobenzènes seuls, puisque le malade dont l'observation suit était en traitement par un composé arsenical pentavalent :

OBSERVATION X (Thèse de VRIGNAUD, Bordeaux, 1930).

(Dispensaire de prophylaxie antivénérienne : Professeur PETGES,
Consultation de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

*Erythème circiné secondotertiaire diffus
apparu au cours de la première série d'injections d'arsaminol.*

B... (Octave), charpentier, 24 ans, vient à la consultation le 8 avril 1930 pour deux accidents primitifs de petite dimension, arrondis, érosifs, siégeant l'un sur le reflet préputial, l'autre dans la région du frein. Les lésions datent de cinq jours environ et s'accompagnent d'une polyadénopathie inguinale dure, indolente, caractéristique. La réaction de Bordet-Wassermann est négative, et le malade est soumis au traitement par l'arsaminol.

8 avril 1930 : 3 cc.

— 15 avril 1930 : 3 cc.

22 avril 1930 : 3 cc.

29 avril 1930 : 5 cc.

Après ces cinq injections, les chancres sont complètement cicatrisés, et la réaction de Wassermann demeure négative.

Le malade reçoit au total 20 injections d'arsaminol, les quinze dernières de 5 cc., à raison de deux par semaine jusqu'au 20 juin 1930.

Le 8 juillet 1930, bien que la réaction de Wassermann soit négative, le malade revient porteur d'un érythème circiné secondotertiaire, diffus, disséminé sur le tronc, les membres, la face. En outre, sur les épaules et les membres inférieurs, on note l'existence d'éléments papulo-érosifs et d'éléments croûteux. Un accident chancriforme est apparu dans la région du frein.

Ces accidents ont débuté depuis une quinzaine de jours, c'est-à-dire vers la fin de la première série.

Le malade est remis en traitement par le cyanure de mercure intra-veineux, et le 15 juillet 1930, après 4 injections de 1 centigramme, les lésions sont déjà en voie de régression. La réaction

de Wassermann est devenue fortement positive. Une cure par des injections intra-musculaires de bismuth est alors instituée.

Le 31 octobre 1930, après 15 injections de Quinby, les réactions de Wassermann et de Vernes sont redevenues négatives. Du 9 décembre 1930 au 20 février 1931, une nouvelle série de 15 injections de Quinby est pratiquée. Le 27 février 1931, la réaction de Wassermann est négative, et une série de 15 injections de bivatol est faite jusqu'au 26 juin 1931.

Depuis, le malade n'a pas été revu.

D. — Arséno-activation.

L'arséno-activation elle-même ne comprend que les cas où l'aggravation par le traitement est nette. Tantôt c'est une aggravation progressive, un chancre qui s'étend, devient peu à peu ulcéreux; une roséole qui gagne les membres, devient plus colorée; tantôt, et ces cas sont les plus typiques, chaque injection de novarsénobenzol est suivie d'une aggravation. C'est « la réaction de résistance », décrite pour la première fois, en 1924, pour Gougerot et Fernet.

Au début du traitement de toute manifestation spécifique par les arsénobenzènes, on peut observer le phénomène connu sous le nom de réaction de Heixheimer, mais habituellement cette réaction est passagère.

Dans les cas de syphilis activée, il n'en est pas de même, et bien au contraire cette influence heureuse, secondaire, ne se produit pas.

C'est ainsi que dans l'observation suivante le malade a vu des syphilides du gland devenir hypertrophiques et augmenter de dimensions sous l'influence du traitement novarsénobenzolé. « Il semble que le novarsénobenzol active le tréponème. »

OBSERVATION XI (Thèse MARTIN, Bordeaux, 1931.)

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultation du Professeur agrégé JOULIA.)

*Récidives érosives survenues au cours de la première série
de novarsénobenzol activée par les injections suivantes.*

C... (Roger), garçon de café, âgé de 21 ans, vient à la consultation le 2 juin 1931.

Depuis deux mois, le malade a été traité à Saintes pour un accident primitif par 5 injections intra-veineuses de novarsénobenzol. Actuellement, il présente des syphilides érosives du gland et de la gencive supérieure.

La réaction de Wassermann est franchement positive.

Le 2 juin 1931 : N.A.B., 0 g. 45;

Le 5 juin 1931 : N.A.B., 0 g. 30;

Le 9 juin 1931 : N.A.B., 0 g. 45;

Le 16 juin 1931 : N.A.B., 0 g. 60.

Le 23 juin 1931, les syphilides du gland sont devenues plus vastes et nettement hypertrophiques.

Ce malade est mis en traitement par le bivatol, dont il reçoit 15 injections intra-musculaires jusqu'au 9 septembre 1931.

OBSERVATION XII (Thèse MARTIN, Bordeaux, 1931).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultation du Docteur DAVID-CHAUSSEÉ.)

*Apparition d'éléments nombreux de roséole syphilitique, puis de
syphilides psoriasiformes en plein traitement. — Nouvelles réci-
dives au début d'un traitement par le sulfarsénol.*

M... (Maurice), âgé de 26 ans, électricien à bord d'un navire, est adressé à la consultation du 26 décembre 1928 par le médecin

du bord, qui le traite depuis le 6 décembre pour accidents primaires et secondaires.

Il a reçu à bord 0 g. 15, 0 g. 30, 0 g. 45 et deux fois 0 g. 60 de novarsénobenzol intra-veineux sans incidents. Les accidents primaires et secondaires ont disparu à la dose de 0 g. 45 de novarsénobenzol.

Le 26 décembre 1928, en l'examinant au dispensaire, on constate la présence d'éléments nombreux et disséminés de roséole syphilitique.

La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Le 28 décembre 1928 : N.A.B., 0 g. 75. Le malade repart en voyage pour un mois et demi.

Pendant ce temps, il reçoit à bord *trois* 0 g. 60, et *un* 0 g. 90 de novarsénobenzol.

Le 19 février 1929, il revient au dispensaire présentant des syphilides psoriasiformes du scrotum et quelques éléments papulo-érosifs siégeant sur les avant-bras. L'état général est bon. Ces éléments seraient apparus depuis *deux mois*, par conséquent en plein traitement. La réaction de Bordet-Wassermann est à cette date (19 février 1929) + + + +. Pas d'albumine dans les urines. On fait alors du cyanure de mercure intraveineux.

20 février 1929 : CyHg, 0 g. 01;

22 février 1929 : CyHg, 0 g. 01;

23 février 1929 : CyHg, 0 g. 01;

25 février 1929 : CyHg, 0 g. 01;

26 février 1929 : CyHg, 0 g. 01;

27 février 1929 : CyHg, 0 g. 01;

28 février 1929 : CyHg, 0 g. 01;

1^{er} mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

2 mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

5 mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

8 mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

12 mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

15 mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

19 mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

22 mars 1929 : CyHg, 0 g. 01;

A la quatrième injection de cyanure de mercure, les éléments s'affaissent; à la neuvième injection du même produit, ils ont complètement disparu.

Le 5 avril 1929, on met le malade au muthanol, dont il reçoit deux injections.

Le 10 avril 1929, il repart en voyage pour un mois. Pilules de Ricord.

Le 21 mai 1929, le B.-W. est négatif.

Le 29 mai 1929, on commence une série de sulfarsénol sous-cutané.

On fait un 0 g. 12 au dispensaire. Le malade repart en voyage et reçoit à bord : 0 g. 18, 0 g. 36, 0 g. 42, 0 g. 48.

Il revient le 3 juillet 1929 :

le 3 juillet 1929 : sulfarsénol, 0 g. 54;

le 10 juillet 1929 : sulfarsénol, 0 g. 60.

Le 16 juillet 1929, on recommence une série de sulfarsénol. Après l'injection de 0 g. 12, apparition de nouvelles syphilides circonscrites du scrotum, épousant la même forme que la première fois.

On met le malade au Quinby.

A la quatrième injection (30 juillet 1929), on note la guérison complète des lésions.

Le malade n'a présenté aucun nouvel accident depuis que le traitement bismuthique et mercuriel sont alternés. Il continue à se soigner au dispensaire.

Cette observation est intéressante, car elle montre bien l'heureux résultat obtenu au début d'une série de novarsénobenzol sur des lésions primaires et secondaires, puis l'inefficacité du médicament laissant apparaître des accidents secondaires.

La continuation du traitement par l'arsenic laisse éclore de nouveaux accidents psoriasiformes du scrotum (et ceci en plein traitement). Enfin, troisième manifestation d'arséno-activation, apparaissant sous la forme d'accidents identiques (syphilides du scrotum), par la persistance du traitement

arsenical. Le bismuth et le mercure ayant amené une amélioration et une guérison des lésions que l'arsenic, au contraire, n'avait fait qu'exalter.

*
* *

Nous ne saurions terminer cette étude des formes cliniques de l'arséno-résistance sans signaler les divers accidents qui lui sont liés et se localisant aux viscères et au système nerveux.

En effet, les « poussées offensives » ne sont pas toujours cutanées ou muqueuses, elles peuvent être viscérales. Nous touchons à cet égard à une question extrêmement délicate, qui, sur le terrain des divers viscères, a mis aux prises les partisans et les ennemis du traitement arsenical de la syphilis.

Un caractère important de ces *viscéro-récidives*, serait, comme Desneux, Jardin et Gougerot l'ont démontré, d'agir comme des manifestations tertiaires et de faire des lésions graves, destructives, au lieu de n'effleurer et ne donner que des lésions bénignes comme le virus secondaire. Ce serait la syphilis non détruite par l'arsenic, et qui, modifiée par lui, récidiverait « tertiarisée ». Ce serait donc une arséno-fixation.

Les neuro-récidives ont été plus étudiées. On appelle ainsi les lésions portant surtout sur les nerfs craniens, pouvant aller jusqu'à la paralysie, ou bien des phénomènes limités de méningites survenant insidieusement quelques semaines ou quelques mois après un traitement par les injections arsenicales : séries trop courtes et doses trop faibles. « C'est la brusque flambée d'un foyer nerveux, qui n'a pas été stérilisée par un traitement suffisant et qui se développe après avoir couvé pendant quelques semaines, assoupi par ce traitement au lieu d'être éteint. »

Y a-t-il à proprement parler résistance ? ou plutôt « réchauffement » ou « congestion » par l'agent thérapeutique ; c'est ce que l'on observe dans la neuro-fixation ».

OBSERVATION XIII (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
Consultation du Docteur DAVID-CHAUSSEE.)

L... (Madeleine), âgée de 34 ans, ménagère, vient au dispensaire le 1^{er} octobre 1928, présentant une roséole du tronc. A l'examen pratiqué au spéculum, on voit un gros col, ulcéré, couvert d'un enduit pseudo-membraneux. La malade se plaint de céphalée violente, à maximum nocturne. L'état général est assez bon, malgré une sensation de fatigue survenue depuis trois semaines.

Le 10 octobre 1928, la réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Il n'y a pas d'albumine dans les urines. Du 1^{er} octobre au 3 octobre, on fait un traitement par le cyanure de mercure intra-veineux. On est obligé de l'interrompre, la malade présentant une stomatite.

Le 9 octobre 1928 : N.A.B., 0 g. 15;

Le 12 octobre 1928 : N.A.B., 0 g. 30.

Le 22 novembre 1928, la malade revient au dispensaire, se plaignant de ses oreilles, qui bourdonnent sans cesse, en même temps que son acuité auditive diminue sensiblement.

Du 29 novembre 1928 au 13 décembre 1928, on fait une série de cyanure de mercure.

Le 20 décembre 1928 : N.A.B., 0 g. 15;

Le 3 janvier 1929 : N.A.B., 0 g. 15

La malade se plaint de céphalées le lendemain de l'injection.

10 janvier 1929 : N.A.B., 0 g. 15 (adrénaline préventive);

21 janvier 1929 : N.A.B., 0 g. 15;

31 janvier 1929 : N.A.B., 0 g. 30;

7 février 1929 : N.A.B., 0 g. 45;

21 février 1929 : N.A.B., 0 g. 45.

La malade revient le 13 mai 1929, présentant une paralysie faciale totale datant de six jours.

Du 13 mai 1929 au 24 mai 1929, on fait du cyanure de mercure. On note une légère amélioration.

Le 25 mai 1929 : N.A.B., 0 g. 15;

Le 30 mai 1929 : N.A.B., 0 g. 15;

Le 3 juin 1929 : N.A.B., 0 g. 30.

Légère diarrhée après cette injection.

Du 20 juin au 3 août 1929, la malade reçoit 5 injections de 0 g. 60 de novarsénobenzol.

Le 10 août 1929 et le 17 août, on fait 2 injections de 0 g. 75 de novarsénobenzol.

Le 9 septembre 1929, la réaction de Wassermann est négative.

Du 9 septembre 1929 au 30 janvier 1930, on fait 15 injections de Quinby soluble.

Le 12 mars 1930, la réaction de Wassermann est négative. Pas d'albumine dans les urines.

Du 12 mars 1930 au 19 mai 1930, on fait une nouvelle série de Quimby soluble.

Du 18 juin 1930 au 10 octobre 1930, la malade reçoit 15 injections de bivatol.

Le 12 novembre 1930, la réaction de Wassermann est négative.

Du 26 novembre 1930 au 21 janvier 1931, on fait 6 injections de sulfarsénol; on s'arrête à 0 g. 24.

La malade revient le 27 janvier 1933, c'est-à-dire deux ans après présentant de la céphalée, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles et un début de surdité.

Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Il commence une série de bivatol, dont la malade a reçu 4 injections jusqu'à ce jour.

Il s'agit donc d'une malade présentant des lésions de syphilis secondaire; après 2 injections de novarsénobenzol, phénomènes auditifs assez accusés, puis manifestations d'accident nerveux franc, sous forme de paralysie faciale. Traitement

alterné par les arsenicaux, le mercure et le bismuth pendant deux ans. Enfin, récurrence identique à la première, localisée à l'appareil auditif.

Ce fait explique dans une certaine mesure l'inefficacité du 914 à enrayer l'évolution d'une syphilis nerveuse. On sait que l'arsenic des arsénobenzènes pénètre très mal dans ce tissu nerveux. Cette impuissance de pénétration est à opposer à l'activité, proportionnellement beaucoup plus grande, des arsenicaux pentavalents (tryparsamide, stovarsol, acétylarsan), dont l'efficacité est sans doute à expliquer par leur constitution moléculaire différente.

Il est à noter que, dans d'assez nombreux cas, la résistance est la même pour les autres antisiphilitiques que pour les arsénobenzènes.

*
* *

Pour ce qui est du tabes et de la paralysie générale, la plupart des auteurs sont d'accord pour dire que, loin de préserver le syphilitique du tabes et de la paralysie générale, le traitement arsenical, tout en produisant fréquemment au début des rémissions qui ne sont pas négligeables, ne met pas à l'abri de ces redoutables complications. S'il est vrai, actuellement, que le tabes a tendance à diminuer, il se montre de façon plus précoce. Que faut-il conclure de ces données ?

Tout d'abord, il semble que l'on puisse admettre une arséno-résistance propre aux neuro-syphilis, et plus spécialement aux para-syphilis nerveuses. Mais l'arséno-résistance (aux arsénobenzènes) apparaît ici comme un phénomène général lié à la nature même du tissu nerveux, qui ne reçoit et ne fixe que peu d'arsenic trivalent et qui, sans doute aussi, donne naissance à des composés organo-arsenicaux peu abondants ou trop stables pour se dissocier utilement, ou inactifs sur un tréponème plus difficilement accessible que dans les autres tissus.

Comme y a bien insisté Sézary, les autres produits antisiphilitiques sont souvent eux aussi peu efficaces en dehors

des arsenicaux pentavalents. Aussi pourrait-on parler de pluri-résistance, et c'est là un argument de plus pour imputer au tissu nerveux l'origine complexe de cette résistance.

VI

La réinfection syphilitique.

La réinfection syphilitique se manifeste par l'apparition d'une nouvelle syphilis débutant par un chancre induré ayant tous les caractères de l'accident primitif légitime, survenu dans des conditions telles que l'on est autorisé à croire à une nouvelle infection de syphilis primaire, à un véritable début de syphilis nouvelle, comme si l'organisme, ayant perdu l'immunité, était redevenu réceptif à la syphilis. L'idée de réinfection implique l'idée de guérison de la première syphilis et de la perte de l'immunité qu'elle confère.

*
* *

On parle de *superinfection* quand on observe une nouvelle infection syphilitique débutant par une lésion plus ou moins semblable à un accident primitif, survenu après une période d'incubation variable chez un sujet antérieurement syphilitique mais non stérilisé de sa première syphilis. C'est l'apparition formelle d'un accident primitif, d'un chancre syphilitique légitime survenu chez un syphilitique latent ou évoluant.

La *pseudo-réinfection* est une manifestation d'une infection à tréponèmes, d'origine endogène, appartenant, en réalité, à la période secondaire, manifestation cutanée ou muqueuse plus ou moins chancriforme de la période secondaire ou secundo-tertiaire chez un malade insuffisamment traité.

*
* *

La réinfection s'observe surtout quand la première atteinte de syphilis a été l'objet d'un traitement intensif, commencé à la période présérologique ou tout au début de l'infection, et répété par la suite, le Bordet-Wassermann étant toujours resté négatif à la suite de ces traitements.

Nous rapportons un cas de réinfection survenant longtemps après une première syphilis, bien traitée *en dehors du traitement*.

OBSERVATION (thèse de PAN, Bordeaux, 1930).

(Professeur PETGES.)

D..., 40 ans. Le 19 avril 1920 le malade se présente à la consultation de l'Hôpital Saint-Louis, à Paris, avec un chancre induré du sillon balano-préputial.

Un B.-W. fait à Saint-Louis est positif, alors qu'une réaction (B.-W.) pratiquée le même jour à l'Institut Pasteur est négative. Depuis, le malade a suivi un traitement continu et régulier par le 914, par l'huile grise, le benzoate de mercure, le Quinby.

A part un B.-W. positif le 25 juillet 1920, toutes les réactions sont négatives depuis cette époque.

Le 20 juin 1928, B.-W. négatif.

Le 2 juillet 1928, le malade présente au niveau de la racine du frein une érosion reposant sur un plateau. Cette érosion est suintante et est accompagnée de deux autres petites lésions analogues situées dans le sillon balano-préputial. Induration nette; grosse adénopathie inguinale droite.

Présence de tréponèmes à l'ultra.

Le 2 juillet 1928, le B.-W. est négatif. Quelques injections de sulfarsénol et de solmuth cicatrisent rapidement le chancre. Depuis cette époque, le traitement est régulièrement suivi, et toutes les réactions sont négatives.

En somme, réinfection manifeste. Tout d'abord, une première syphilis, puis nous nous trouvons dans les conditions principales de réinfection : Depuis le traitement, les réactions de B.-W. sont négatives, la longue période séparant les deux infections jusqu'à l'authenticité de la deuxième syphilis, avec tous ses caractères classiques.

*
* *

A côté de la réinfection *après traitement*, il existe des cas de réinfection *au cours du traitement*, rares il est vrai (5 cas publiés par Pau), liés :

1° soit à une insuffisance de traitement prophylactique;

2° soit à une résistance des tréponèmes à un ou plusieurs médicaments antisiphilitiques, le plus souvent à l'arsenic.

Il y a donc réinfection, en cours de traitement, quand celui-ci n'a pas empêché le développement d'une nouvelle syphilis ou que les nouveaux tréponèmes n'ont pas été sensibles à la thérapeutique. Nous donnons une observation d'un cas de réinfection survenant en *plein* traitement.

OBSERVATION (thèse de PAN, Bordeaux, 1930).

(Due à l'obligeance de M. le Professeur PETGES.)

X..., 25 ans, officier de marine, se présente à mon cabinet, le 12 janvier 1929, porteur d'un chancre induré du méat urinaire, en plateau, suintant une sérosité claire et transparente recouverte d'une couenne pseudo-membraneuse. Présence de tréponèmes. Polyadénopathie inguinale caractéristique.

En outre, il existe sur le bord droit et sur la partie droite du dos de la langue, à quelques centimètres de la pointe, deux ulcérations ovalaires de 1/2 à 3/4 de centimètre de grand axe, en plateau, rouges, érosées, suintantes et indurées, ayant tous les caractères de deux chancres syphilitiques avec polyadénopathie

volumineuse, sous-maxillaire. La présence de tréponèmes n'a pas été recherchée, tant les lésions ont paru évidentes. Il n'existe pas de ganglions épitrochléens. Le sang prélevé immédiatement a donné une réaction de Hecht fortement positive (++++) (Docteur Mougneau). Le malade, très surpris de ce diagnostic, me raconte l'histoire suivante : le chancre est survenu au cours d'un deuxième traitement intensif antisyphilitique composé de novarsénobenzol, appliqué pour les motifs suivants : Il a contracté, dans la deuxième quinzaine de juin 1928, un chancre induré de la partie dorsale du sillon balano-préputial, diagnostiqué à l'Hôpital maritime de Rochefort, le 23 juillet 1928, avec présence de tréponèmes constatés à l'ultramicroscope au laboratoire du même hôpital. Le traitement est commencé le 24 juillet, dix jours environ après le début du chancre, alors que la réaction de Hecht était encore négative, et se compose de 20 injections intra-veineuse de cyanure de mercure, conjuguées avec une série d'injections intra-veineuses de novarsénobenzol, formant un total de 7 g. 50, entre le 24 juillet et le 9 septembre 1928.

Du 8 octobre au 30 novembre 1928, il reçoit 40 injections de bi-iodure de mercure et, en même temps, les doses suivantes de novarsénobenzol.

Du 8 octobre au 27 octobre, de 0 g. 30 à 0 g. 75, 0 g. 75 encore le 3 novembre, 0 g. 90 le 10 novembre, 0 g. 90 le 17 novembre, 0 g. 90 le 24 novembre et 0 g. 90 le 30 novembre.

En cours de traitement, le 1^{er} et le 2 novembre, X..., qui, depuis le mois de juillet 1928, était resté chaste, de passage à Paris, a des relations avec une professionnelle inconnue de lui, *c'est-à-dire entre les deux injections de 0 g. 75*, l'une le 27 octobre et l'autre le 3 novembre; et le chancre du méat est apparu nettement au malade le 13 décembre, *c'est-à-dire quarante jours environ après les relations suspectes*, et, chose remarquable, ce chancre est apparu malgré l'administration d'une dose de 0 g. 75 de novarsénobenzol le lendemain et le surlendemain des contacts suspects, et aussi malgré des doses de novarsénobenzol, de 0 g. 90 le 10 novembre, de 0 g. 50 le 17 novembre, de 0 g. 50 le 24 novembre et de 0 g. 50 le 30 novembre. Tous renseignements qui m'ont été confirmés par un confrère, médecin de la marine, très compétent en la matière.

A noter que le chancre de la première contamination de juin 1928 siégeait, comme il est dit plus haut, sur le sillon balano-préputial, face dorsale, alors que celui de la nouvelle contamination de novembre 1928 siège, d'une part, au niveau du méat urinaire, et aussi, non sans raison, sous la langue. La réaction de Hetch (Docteur Mougneau) faite avec le sang prélevé le 12 janvier est fortement positive (+ + + +).

Voilà donc un malade qui a eu une première syphilis indéniable, ayant débuté par un chancre induré-du sillon balano-préputial avec polyadénopathie, qui a suivi un traitement méthodique, intensif et bien conduit; qui, six mois après environ, est atteint de trois chancres syphilitiques indiscutables, avec une période d'incubation apparente un peu longue (quarante jours environ), avec apparition d'une polyadénopathie satellite correspondant à la localisation de ces chancres; qui a été infecté en *plein* traitement par le novarsénobenzol entre deux doses de 0 g. 75, et chez lequel une dose de 0 g. 75, et quatre doses de 0 g. 90 administrées semaine par semaine après la contamination n'ont pas suffi à jouer le rôle de traitement préventif.

Nous nous trouvons donc en présence de deux phénomènes : une réinfection d'abord, et une arséno-résistance caractérisée.

VII

Diagnostic de l'arséno-résistance.

Il semble actuellement que, dans le traitement de la syphilis par les arsénobenzènes, il faille penser à une arséno-résistance possible. En présence de manifestations rappelant par leur aspect des lésions syphilitiques, il ne faut pas, convaincu de l'excellence du traitement, écarter le diagnostic de syphilis. Diagnostiquer l'arséno-résistance, c'est affirmer que les accidents que l'on observe sont bien dus au trépo-

nème. Mettre en *évidence le germe pathogène* est évidemment le meilleur procédé de diagnostic.

Dans les syphilis arséno-récidivante ou arséno-résistante, où il y a des accidents muqueux, la recherche du tréponème est aisée. Elle est le plus souvent positive.

Dans les formes papulo-squameuses, papulo-croûteuses, papulo-psoriasiformes, on retrouve le tréponème; vivant à la surface des lésions, en grattant à sa profondeur le squame de l'élément psoriasiforme.

L'épreuve du traitement a une valeur très grande, puisque les accidents rebelles à la thérapeutique arsénobenzolique guérissent par le mercure ou par le bismuth.

Par contre, la réaction de Bordet-Wassermann n'a pas une valeur absolue. Il semble que souvent elle soit négative chez les arséno-résistants ou arséno-récidivants. C'était une des difficultés du diagnostic à l'époque où l'on n'était pas prévenu de ce « paradoxe » du Bordet-Wassermann.

L'examen du sang fait après les injections de novarsénobenzol et montrant une leucopénie appréciable indiquerait une arséno-résistance.

En présence des accidents cutanés, on peut faire des erreurs de diagnostic. On peut confondre des papules avec des péri-folliculites syphilitiques. Dans ces cas, la recherche du tréponème a un gros intérêt.

Plus difficile est le diagnostic avec certaines parakératoses psoriasiformes infectieuses qui peuvent être déclenchées par le traitement. Elles n'ont ni la couleur cuivrée ni l'exubérance des syphilides papuleuses; des trichophyties, des mycoses, peuvent être réveillées par le traitement. Les recherches mycologiques lèveront le doute.

D'un diagnostic délicat sont les formes atypiques érythémato-squameuses de lichen.

Les syphilides muqueuses arséno-résistantes sont d'un diagnostic aisé, en raison de la facilité avec laquelle on peut faire la recherche ultramicroscopique. La question des formes viscérales arséno-résistantes et surtout arséno-récidivantes (hépto-récidives, hémorécidives) est une question de premier ordre pour le praticien, qui se demande s'il doit continuer le traitement spécifique ou s'il ne doit pas considérer ces troubles observés comme des accidents toxiques. Il faut alors faire l'épreuve du traitement avec une prudence extrême, en surveillant le malade pas à pas. Si l'on observe une réaction notable après les piqûres, s'agit-il d'une réaction d'Herxheimer ou d'une réaction d'arséno-activation ? Rappelons ici la valeur du « signe de l'escalier » de Gougerot. Dans la réaction d'Herxheimer, la courbe évolutive est « en escalier descendant », la poussée d'aggravation provoquée par l'injection est passagère et s'améliore par la répétition des injections.

S'il y a arséno-activation, ou réaction de résistance, la courbe évolutive est « en escalier montant », la syphilis restant aggravée par rapport à l'injection précédente.

Il convient aussi de ne pas confondre l'arséno-résistance et la réinfection.

La réinfection est une nouvelle syphilis qui débute par un chancre légitime lorsque l'organisme a perdu son immunité. Elle témoigne même de l'efficacité du traitement. Dans le cas de réinfection au cours d'un traitement intensif par l'arsenic, l'explication du phénomène est plus délicate. Il devient bien difficile de séparer la réinfection de l'arséno-résistance, puisque le traitement arsenical pratiqué n'a pas empêché l'éclosion du chancre. Il semble logique de penser que les tréponèmes de la deuxième syphilis étaient arséno-résistants. On peut se demander si certains cas de réinfection ou de super-infection publiés ne sont pas des phénomènes d'arséno-résistance.

*
* *

Avant d'affirmer l'arséno-résistance, il faut vérifier si l'on a traité le malade à des doses suffisantes. Parfois, en continuant le traitement par des doses suffisamment élevées, on triomphe de soi-disant accidents arséno-résistants.

Enfin, au point de vue social, prophylactique, la persistance chez les malades de manifestations contagieuses, condylomes vulvaires ou plaques muqueuses, ne disparaissant que lentement ou ne disparaissant pas du tout, est une raison de contagion dangereuse. On peut se demander si actuellement la syphilis, qui a tendance à s'accroître, n'a pas pour cause l'augmentation des formes arséno-résistantes.

Pour le malade et pour la société, il est donc indispensable pour le praticien de porter un diagnostic précoce d'arséno-résistance et d'instituer un traitement en conséquence.

VIII

Pronostic.

« Pour le *pronostic d'avenir*, nous manquons de recul et sommes réduits à des hypothèses », écrit R. Cohen.

Dans tous les cas, même les meilleurs, il est certain qu'une arséno-résistance est un accident très défavorable. On a forcément perdu du temps avant de la diagnostiquer et le tertia-risme est apparu ou s'est rapproché. Mais le pronostic ne doit pas être trop grave si le malade est sensible aux autres médications et surtout au bismuth. Si, au contraire, le malade est pluri-résistant, tout permet de supposer que le pronostic lointain est grave, d'autant plus grave sans doute que les essais de traitement n'auront fait qu'activer la syphilis.

Le *pronostic rapproché* est favorable pour les malades sensibles à d'autres médications. Pour les pluri-résistants, au

contraire, il doit être réservé. La syphilis jeune peut causer des morts. Sans aller jusqu'à des cas mortels, il ne faut pas oublier que les récidives viscérales chez les arséno-résistants revêtent souvent des formes tertiaires graves et peuvent laisser des séquelles.

*
* *

En définitive, seules sont bénignes les arséno-résistances n'atteignant que la peau et guérissant par d'autres médicaments. Les pluri-résistances, d'une part, les récidives viscérales, d'autre part, comportent des risques certains, tant pour le présent que pour l'avenir du malade.

IX

PATHOGENIE DE L'ARSENO-RESISTANCE

L'échec d'une médication dans le traitement d'une maladie est un fait constaté quotidiennement dans la pratique médicale. Il est constaté actuellement d'une façon toute particulière pour les sérums. Des faits analogues se voient actuellement dans le traitement de la syphilis.

La thérapeutique anti-parasitaire peut se résumer au conflit qui se produit entre le médicament et le germe au sein d'un organisme qui prend part à la lutte. Entre ces trois facteurs, il se produit des actions, combinées très probablement, qui aboutissent habituellement à la destruction des parasites. Une modification de l'un de ces éléments est susceptible, par le trouble qu'elle apporte à l'ensemble des réactions, de provoquer la résistance.

Nous nous proposons d'étudier la pathogénie de l'arséno-résistance. Les hypothèses émises à ce sujet ont fait l'objet de nombreux travaux. Nous aurons surtout en vue la novarséno-résistance. Les trois facteurs étiologiques susceptibles d'être invoqués concernent le terrain (ou l'organisme du malade), le *tréponème* et le *médicament*.

A. — Le terrain.

L'organisme infecté par le tréponème et traité à l'aide de composés arsenicaux réagit contre ces deux éléments hétérogènes.

a) ACTION DE L'ORGANISME SUR LE MÉDICAMENT.

Pour Yernaux, l'arséno-résistance relève « d'un état spécial des humeurs de l'organisme ne transformant pas les arsénobenzènes de façon à les rendre spirillicides ». Le 914 est un produit toxique, très peu stable et se comportant bien montré qu'injectés dans les veines les novarsénobenzènes n'agissent pas directement. Ils sont, en effet, immédiatement modifiés, et, après une série de transformations, ils sont combinés aux albumines de l'organisme sous forme de complexes protéo-métalloïdiques auxquels on a donné le nom de « toxalbumines arséniées », qui agissent par : 1° *spirochétolyse* directe; 2° par *catalyse* sur les effets stérilisants des cellules et des anticorps.

Ces toxalbumines arséniées réalisent la forme active du médicament. « Ces combinaisons sont beaucoup plus pathogènes pour certains parasites à organisation élevée : spirilles, tréponèmes, trypanosomes, que pour les microbes et les tissus de l'organisme, car les substances neutralisées par le médicament sont plus nécessaires, à la vie des parasites qu'à celles des cellules de l'organisme. » (Danysz.) Si, par des défaillances humorales ou tissulaires, spontanées ou acquises, chez un malade donné, cette toxalbumine ne se forme pas ou est trop stable pour se dissocier à temps, elle ne sera pas tréponémicide et l'on aura une arséno-résistance. Celle-ci peut exister d'emblée ou se développer progressivement (arséno-résistance primaire ou secondaire).

L'intervention des leucocytes paraît hors de doute dans les réactions de l'organisme aux arsénobenzènes.

Jakimoff a insisté dès 1911 sur la leucopénie initiale obser

vée à la suite de fortes doses de 606. Le processus général de l'action de ce produit serait :

a) Sur les éléments existants dans le sang : vieillissement précoce (augmentation des polynucléaires neutrophiles) et mûrissement rapide (augmentation des mononucléaires et formes de transition). Jakinoff parle même des formes de dissolution.

b) Sur les éléments en provenance des organes hématopoïétiques (par excitation de ceux-ci), prise en circulation des formes jeunes. La leucopénie des fortes doses serait due à leur pouvoir inhibiteur plus grand sur les organes hématopoïétiques. Elle semble faire partie de ce que l'on appelle aujourd'hui les phénomènes de choc.

D'Amato, de Blasco, Babalian, ont étudié cette crise hémoclasique. Elle serait rarement positive en dehors de la syphilis, et aussi dans la syphilis récente. Au contraire, la positivité en serait fréquente dans la syphilis ancienne.

Ce fait s'explique par des troubles vaso-moteurs. L'injection de 914 abaisse la pression artérielle, les capillaires se dilatent, les leucocytes s'appliquent aux parois (margination) ou les traversent (diapédèse), d'où la leucopénie suivie de leucocytose réactionnelle.

Gouin a récemment repris la question d'un point de vue plus clinique avec ce qu'il dénomme la leucocyto-réaction.

Celle-ci consiste simplement en une leucopénie franche deux heures après l'injection médicamenteuse (chute du nombre des leucocytes de 8.000 à 2.000 par exemple). Elle permettrait à l'auteur de *prévoir* la résistance au médicament injecté.

L'hyperleucocytose et la leucopénie, auxquelles vont résister les manifestations syphilitiques, ne sont cependant pas tout dans l'intervention leucocytaire vis-à-vis des arsénobenzènes, car, en dehors de toute thérapeutique, la phagocytose spontanée a été constatée dans la syphilis acquise ou héréditaire par Gierke, Hoffmann, Levaditi.

Pour les arsénobenzènes, Salmon admettait (1908) une

Double action : par affaiblissement direct de micro-organisme et par phagocytose et destruction intra-cellulaire. Expérimentalement, mais sur des composés minéraux et non organiques, Besredka a montré dès 1899 que l'injection intrapéritonéale donnait chez le cobaye une leucopénie immédiate, puis une hyperleucocytose dont les gros macrophages contiennent des grains arsenicaux. Il a conclu :

a) que la substance toxique cesse de l'être après passage à travers le corps des leucocytes;

b) que l'on peut immuniser les lapins contre la dose sûrement mortelle d'acide arsénieux en y accoutumant les leucocytes. On crée donc ici une résistance de l'organisme à l'arsenic, mais il resterait à montrer que celle-ci joue un rôle chez l'homme à syphilis arséno-résistante;

c) que le sérum des animaux immunisés possède à la fois des propriétés préventives et anti-toxiques.

Le *tissu lymphoïde* joue un rôle certain dans les réactions de l'organisme à l'arsenic. Il faut admettre, dit Levaditi, « que les moyens défensifs de l'organisme, associés aux toxalbumines, agissent plus aisément sur la forme tréponémique que sur la phase latente existant dans le tissu lymphoïde ».

Le *système réticulo-endothélial*, s'il n'intervient pas à notre connaissance sur le tréponème, fixe et retient l'arsenic, sur l'assimilation et l'élimination duquel il exerce très probablement une action variable suivant le sujet et suivant son intégrité. Il contribue à la défense anti-toxique et sans doute à l'arséno-résistance.

Jimenez de Asua et Kuhn ont vu que le 914 y reste retenu de deux façons : par imbibition diffuse du tissu conjonctif, notamment du réticulum, et par granulations dans les cellules du système réticulo-endothélial (sinus splénique, surrénale) et spécialement les cellules de Kupffer du foie. Ceci nous amène à étudier le *rôle du foie* dans l'action de l'organisme sur le médicament.

M. Levaditi a procédé à l'expérience suivante : la motilité

des tréponèmes plongés dans une solution arsenicale persiste plus d'une demi-heure, alors que l'adjonction de traces d'extrait hépatique les foudroie instantanément. En clinique, M. Villaret préconise l'association de l'opothérapie hépatique au traitement arsenical, et il souligne qu'il n'a jamais observé dans ces conditions de phénomène d'arséno-résistance. A la suite des travaux de Panisset, on peut penser que les cellules de Kuppfer du foie jouent un rôle essentiel dans la transformation des arsénobenzènes. Si ces cellules arrêtent l'arsenic ou dévient sa transformation de produit toxique en produit inoffensif, il y aurait arséno-résistance.

Le mécanisme intime n'en a pas été pénétré, et l'on ne sait pas s'il s'agit, par exemple, d'un arrêt total de l'arsenic dans le foie sous une forme inactive vis-à-vis du tréponème, ou d'une transformation anormale ne permettant aux autres organes d'élaborer que des toxalbumines moins efficaces.

La même question se pose pour les différents tissus. On sait que l'arsenic peut y être fixé avec une intensité bien supérieure à la moyenne chez des sujets intolérants, comme le montrent les analyses ou les examens micro-chimiques de squames (érythrodermies, kératoses, etc.) ou de viscères. Cela se constate surtout chez des sujets atteints de signes manifestes d'intoxication. Il y a toutes chances pour que les choses se passent de même, quoique à un moindre degré chez d'autres sujets, sans réactions chimiques appréciables, mais capables de fixer l'arsenic ou de le rendre non tréponémicide. Le foie, le système nerveux, la surrénale, sont les principaux foyers d'élaboration d'arsenic.

b) ACTION DE L'ORGANISME SUR LE TRÉPONÈME.

Pour la réaction de l'organisme au tréponème, son existence même n'est pas contestable si ses modalités prêtent encore à discussion. Qu'on accepte ou non la réalité des anticorps, certaines propriétés qui leur seraient attribuables n'en sont pas moins des réalités spécifiques et mesurables. Georgi

et Fischer, en étudiant des extraits alcalins d'écorce cérébrale traités par l'acétone, ont démontré l'existence d'anticorps syphilitiques cérébraux.

C'est ainsi que l'on peut penser avec M. Levaditi que, dans l'évolution naturelle de la syphilis, certains parasites puissent échapper à la destruction en se vaccinant contre les anticorps. Ceci conduit à une variété d'arséno-résistance en rapport avec une diminution de qualité ou de quantité de ces produits, car, ainsi que le dit Brocq, « il serait extraordinaire que la syphilis soit la seule maladie dans laquelle la réaction de chaque individualité ne jouerait pas un rôle prépondérant ». Cette variété d'arséno-résistance est d'autant plus vraisemblable que les tréponèmes humains arséno-résistants sont sensibles au salvarsan si on les transporte sur le lapin.

L'interprétation de la réaction de Bordet-Wassermann au cours de ces phénomènes de résistance est un appoint aux défenseurs du rôle de l'organisme.

*
* *

LA RÉACTION DE BORDET-WASSERMANN. — Dans notre étude clinique, nous avons écarté du cadre de l'arséno-résistance les réactions de Bordet-Wassermann irréductibles. Les malades présentant une action aussi rebelle au traitement ne sont, en effet, porteurs d'aucun accident et de plus, puisque toutes les médications ont été employées, il n'y a pas lieu d'imputer cet échec à l'arsenic seul.

En présence d'une syphilis récente, on est en droit d'attendre un résultat positif après l'examen sérologique du sang. Or, souvent, dans les cas de syphilis arséno-résistante, cette réaction de Wassermann est négative : le résultat semble paradoxal.

Ce phénomène, déjà signalé par Zimmern en 1921, a été depuis rapporté maintes fois et notamment par MM. Gougeot, Lacapère et Fernet en 1924, MM. Hudelo et Rabut en 1925, M. Lortat-Jacob en 1928 et M. Watrin en 1929. Bien que

fréquente, cette séro-réaction paradoxale n'est pas constante au cours de l'arséno-résistance.

En 1929, Yves Bureau signale qu'une réaction négative au cours des périodes nouvelles de l'infection syphilitique est le fait d'une syphilis irrégulière, soit dans ses modalités cliniques, telle la syphilis maligne précoce, soit dans ses réactions vis-à-vis de la thérapeutique, telle la syphilis arséno-résistante. Ces deux formes ont bien comme point commun leur irrégularité envers la séro-réaction, mais il convient d'opposer ces deux types de maladie d'un point de vue thérapeutique, car en général la syphilis maligne se révèle remarquablement sensible au traitement arsenical.

Que penser de ces réactions de Wassermann négatives au cours de l'arséno-résistance ? Leur signification, encore obscure, est intimement liée à la pathogénie de cette dernière.

Peu de temps après l'infection par le tréponème, l'organisme sensibilisé se trouve en état d'allergie. Les modalités cliniques de la syphilis se trouvent ensuite, d'après les travaux de Dujardin, sous la dépendance de la défense qu'oppose l'organisme au tréponème. Si donc le sujet ne se défend pas ou se défend mal, il reste en état d'anergie ou d'anallergie et permet aux tréponèmes de pulluler : durant cette période, la réaction de Bordet-Wassermann est négative. Est-ce pour la même raison que souvent la réaction de Wassermann est négative dans les syphilis arséno-résistantes ? Si cette hypothèse est exacte, la réaction paradoxale est un appoint au rôle que le terrain paraît jouer dans la pathogénie de l'arséno-résistance.

Il faut insister sur le parallèle que l'on peut établir entre les malades arséno-résistants et ceux qui font une syphilis maligne précoce. Dans les deux cas, les ganglions sont souvent indemnes, non hypertrophiés et la réaction de Wassermann est négative, même lorsque le sujet présente des accidents du type secondaire ou secondotertiaire, riches en tréponèmes.

De plus, cette anergie probable indiquant une mauvaise

défense de l'organisme serait d'un mauvais pronostic, puisque, pour Dujardin, ces malades seraient susceptibles de voir survenir des complications viscérales graves. Pour être vérifiée, cette hypothèse demanderait un recul assez éloigné dans le temps, permettant de juger de l'état ultérieur de ces malades.

En suivant l'évolution de la séro-réaction, on constate que souvent après quelques injections d'un autre médicament, soit mercure, soit bismuth, elle devient positive, indiquant d'après les données précédentes une reprise de la défense organique. Si le traitement est poursuivi, les lésions se cicatrisent et la réaction de Wassermann devient négative.

SYPHILIS PLURI-RÉSISTANTE. — On se base en général pour démontrer le rôle du terrain dans l'étiologie de l'arséno-résistance sur l'existence des syphilis pluri-résistantes. Celles-ci sont rares. Le Professeur Petges n'en a jamais observé. Mais il arrive parfois que l'on rencontre une syphilis devant laquelle échouent tous les médicaments spécifiques : arséno et hydrargyro-résistances associées (cas de Milian, de Lortat-Jacob et Solente), arséno et bismutho-résistance associées (cas de Lévy et Metzger, de Nicolas, Lacassagne et Froment), arséno-bismutho-hydrargyro-résistance (cas de Gougerot, Jean Meyer et Weill-Spire).

Dans la plupart des cas, une thérapeutique générale, susceptible de modifier le terrain, telle que la protéinothérapie, ou le fait seul de varier les médicaments, fait disparaître l'arséno-résistance.

Nous ne pensons pas que cette hypothèse, si elle est exacte pour certains cas, soit suffisante pour expliquer tous les problèmes que pose l'arséno-résistance. D'ailleurs, tout en admettant le rôle du terrain, nous croyons que ce rôle est très limité. En effet, si l'on tient compte du fait que l'arséno-résistance, très rare au début de l'emploi des arsénobenzènes, a augmenté considérablement de fréquence, on ne peut admettre comme corollaire que le terrain se soit modifié avec le temps.

L'arséno-résistance est en voie de recrudescence. Il faut donc chercher une autre explication qui puisse cadrer avec cette recrudescence. Nous allons voir si une cause tenant au tréponème est susceptible de l'expliquer.

B. — Le tréponème.

Le rôle du tréponème a été envisagé. C'est même lui qui a été le premier en date suspecté d'être le facteur fondamental de l'arséno-résistance. Existe-t-il une race spéciale de tréponèmes arséno-résistants ?

Certains tréponèmes sont-ils devenus arséno-résistants ? Cette hypothèse s'appuie sur des arguments expérimentaux et cliniques.

a) ARGUMENTS EXPÉRIMENTAUX.

Ehrlich et Hata ont soumis *in vitro* une souche de tréponèmes à l'action successive des diverses solutions de 606 de plus en plus concentrées. Ils ont constaté ensuite que cette souche restait indemne si on la plongeait dans une solution suffisamment concentrée pour foudroyer les tréponèmes témoins. Ils venaient donc d'accoutumer des parasites à l'action des arsénobenzènes ; une race de tréponèmes arséno-résistants était née.

Klauder, ensuite, expérimentant sur le lapin, a pu, lui aussi, par injections de doses faibles et répétées de novarsénobenzol, conférer à une souche de tréponèmes des qualités arséno-résistances qui ont persisté fort nettement au cours de passages successifs. Ces données expérimentales posaient le problème de l'arséno-résistance, chez l'homme, à l'occasion d'un virus syphilitique peu sensible à l'arsenic. On peut concevoir que, chez l'homme, « une souche de tréponèmes soumise un très grand nombre de fois (sur des malades successifs) à des doses non stérilisantes de novarsénobenzol finisse par devenir insensible ». Certaines souches de tréponèmes sont devenues plus ou moins arséno-résistantes ; suivant qu'un sujet est inoculé avec une souche

ou avec une autre, il se montre sensible ou non au traitement arsénobenzolique.

L'hypothèse d'Ehrlich relative à une accoutumance préalable du spirochète est donc susceptible d'expliquer les cas d'arséno-résistance observés en clinique. Inversement, on peut très bien concevoir qu'une syphilis ancienne peu ou pas traitée par les arsénobenzènes et dont, par la suite, l'agent pathogène n'a pu s'accoutumer aux sels d'arsenic, soit très sensible au médicament. Si les cas de syphilis arséno-résistantes augmentent de fréquence, c'est que, sous l'action combinée du temps et de la généralisation du traitement, la proportion des races de tréponèmes arséno-résistantes va en augmentant. Cette arséno-résistance du tréponème paraît donc acquise et croissante. Il faut reconnaître cependant que depuis une vingtaine d'années que les arsenicaux organiques sont employés, la proportion des malades résistants est assez faible comparativement au nombre des syphilitiques.

b) ARGUMENTS CLINIQUES.

Au point de vue clinique, l'existence d'une race de tréponèmes particulière semble démontrée par les cas de syphilis conjugale arséno-résistante. Depuis longtemps, d'ailleurs, on avait remarqué que chez certains conjoints l'évolution des accidents syphilitiques suivait une marche parallèle, deux beaux exemples de syphilis jumelées ayant évolué, à tous égards, avec un synchronisme vraiment remarquable. Les cas de syphilis issues de la même souche, affectant des localisations identiques, sont d'interprétation difficile. Pour les uns, il s'agit d'une spécialisation du tréponème; pour les autres, d'une coïncidence bizarre. Sans doute, une arséno-résistance jumelée peut être le fait du hasard. Il nous paraît plus vraisemblable d'admettre que cette analogie de réaction médicamenteuse traduit une similitude des qualités biologiques, des deux tréponèmes, similitude que laisse parfois supposer une analogie d'évolution clinique. Il est vrai que le nombre

des cas inverses, où le contamineur et le contaminé ont des syphilis évoluant de façon différente, est infiniment plus grand. Ces faits, assez rares, ne sont donc pas suffisants pour nous convaincre absolument.

Le tréponème semblant jouer, dans ces cas-là, un rôle prépondérant, il serait cependant très intéressant de rechercher, en présence d'une syphilis arséno-résistante, comment se comporte la maladie du partenaire. Ce n'est guère que par une multiplication de ces cas de syphilis jumelées que l'on pourra en déduire s'il existe bien des tréponèmes spéciaux accoutumés à l'arsenic.

On admet, en général, cette mithridatisation du tréponème; mais seulement si le traitement arsenical a été insuffisant, soit comme dose totale, soit que ces injections aient été trop espacées ou faites à des doses trop faibles. Il faut admettre cette hypothèse, même pour les syphilis correctement traitées, car, depuis l'apparition du 606, si la race humaine n'a pas beaucoup changé, il n'en est pas de même du médicament.

Le tréponème peut ainsi s'accoutumer aux médicaments et, bien mieux, aux anticorps dirigés contre lui par l'organisme qui l'héberge (Levaditi).

Mais il n'est pas certain que le tréponème ne subisse pas de métamorphoses dans cet organisme, en particulier pour y prendre des formes de résistance.

Il est possible d'admettre leur existence en s'appuyant sur les faits suivants : « Si l'on transplante des ganglions pris à un lapin syphilité, exempt de tout symptôme, sur un autre lapin, cet animal neuf présente bientôt une syphilis typique. »

Cette expérience semble bien prouver qu'il existe dans les ganglions des formes invisibles susceptibles, après le passage sur un animal sain, de se transformer en forme spirillaire.

Mac-Donagh a décrit de nombreux aspects anormaux de l'agent pathogène de la syphilis (sporulation, enkystement).

Ces formes atypiques constitueraient des stades de résistance au tréponème.

Quoi qu'il en soit, celui-ci paraît trouver dans le système lymphatique un milieu particulièrement favorable à « l'accrochage » et à la survie latente, sous une forme ou sous une autre. Ceci n'expliquerait pas seulement la résistance à l'arsenic, mais la résistance possible à tous les produits antisypilitiques.

« Dans cette question, il reste une inconnue, déclare le Professeur Petges : qu'est devenu le tréponème dans les périodes de latence, d'éclipse, lorsqu'il survient des accidents imprévus, comme c'est le grand caractère de la syphilis non guérie; qui a motivé les traitements intermittents de Fournier, contrairement à la méthode opportuniste de l'Ecole du Midi, avec Mauriac ? Il sera difficile de juger définitivement une thérapeutique précisée de la syphilis tant que cette question sera inconnue. »

C. — Le médicament.

Le médicament intervient-il dans la genèse de l'arséno-résistance ?

1° Il faut d'abord éliminer les fausses arséno-résistances, dues à l'insuffisance des doses. A ce sujet, Nicolas et Montot écrivent : « Nous avons vu des lésions pas ou peu influencées par des doses progressives, jusqu'à 0 g. 75 et 0 g. 90 répétées, guérir par des doses massives de 1 g. 05 à 1 g. 20, doses dangereuses que nous sommes loin de conseiller dans la pratique courante. » Il faut signaler seulement que les doses employées actuellement sont les mêmes que celles du début de l'ère des arsénobenzènes, qui étaient cependant suffisantes pour effacer rapidement les accidents visibles.

2° On ne peut incriminer la marque du médicament, car on constate que les sujets résistant à une variété de novarsénobenzol résistent également aux autres.

Y a-t-il des séries d'ampoules moins actives ? La question est difficile à résoudre.

Cependant, les novarsénobenzènes sont des corps très instables, dont la fabrication est difficile, et ils ne sont pas toujours identiques à eux-mêmes. Il peut y avoir des différences de solubilité et de couleur; ces variations légères de constitution indiquent la difficulté d'avoir un médicament toujours identique à lui-même, pouvant correspondre à une différence d'action sur le tréponème.

3° Le novarsénobenzol employé actuellement est-il moins actif que celui du début ?

Le novarsénobenzol employé actuellement est beaucoup moins toxique que celui d'avant guerre. « Les fabricants, aujourd'hui, dit M. Queyrat, cherchent avant tout à fournir aux médecins des produits qui ne provoquent pas de réactions chez les malades. Mais s'ils arrivent à fabriquer des médicaments peu organotropes, il s'ensuit, par une réaction regrettable, que les médicaments sont très peu tréponémotropes. » MM. Lacassagne et Lebeuf écrivent : « Il ne se passait pas un jour que nous ne constations des accidents consécutifs aux injections de novarsénobenzol, chez les malades en traitement à l'Antiquaille. Ces accidents existent encore, mais ils sont devenus plus rares. Donc, le produit est moins toxique pour les sujets, il l'est sans doute moins aussi pour le tréponème ! »

Ces deux faits expliquent alors que nous sommes loin de faire une thérapeutique suffisamment active en injectant 1 cg. 1/2 de 914 par kilogs. Que faut-il conclure de tout ceci ?

Si l'on se base sur la recrudescence évidente de l'arséno-résistance, on ne peut invoquer pour l'expliquer seule le rôle de l'organisme. Les deux hypothèses suivantes peuvent être discutées :

arséno-résistance acquise du tréponème (qui peut elle-même s'expliquer par une insuffisance initiale des doses);

ou diminution de l'activité du 914 (s'expliquant par une diminution voulue de sa toxicité).

Ces causes peuvent s'intriquer.

X

Traitement de l'arséno-résistance.

A. — *Traitement curatif.*

Il ne faudrait pas penser trop facilement que les cas d'arséno-résistance sont dus à des traitements insuffisants et en déduire que le phénomène se produit dans de telles conditions.

L'expérience montre que, même après des séries conduites de façon correcte, ces récidives de la syphilis se produisent également. « Rien ne permet de faire prévoir cette évolution, et il est intéressant, au point de vue médico-légal, de savoir que la syphilis peut récidiver après un traitement arsenical convenablement effectué, pour lequel le médecin n'a aucune faute technique à se reprocher. » (Martin.)

Il ne faut pas s'obstiner à poursuivre le traitement arsenical si de nouveaux accidents se manifestent.

Dans les observations des malades que nous avons rapportées, nous avons vu combien les lésions de récidives étaient sensibles au bismuth. Aussi est-ce à ce médicament que nous avons recours. L'arséno-résistance peut être temporaire et l'on peut voir cette résistance rompue par le bismuth (Petges). Il présente l'avantage d'agir très vite en conservant une longue durée d'action. Il est plus maniable que le mercure, qui lui aussi rend ses services, mais nécessite des injections quotidiennes et une reprise de traitement plus précoce.

Au cas exceptionnel d'une résistance apparente aux trois antisiphilitiques majeurs, on peut trouver parmi l'immense série de leurs composés, spécialisés ou non, un produit actif, quitte à recourir aux préparations buccales, aux suppositoires, aux frictions mercurielles.

A défaut, il faudrait se rabattre sur les antisiphilitiques mineurs, récents ou anciens, or, vanadium, cadmium, antimoine, tellure.

B. — Traitement prophylactique.

Peut-on éviter et prévenir l'arséno-résistance ? Pas dans tous les cas, car certains existent d'emblée. Mais on y parviendra souvent en donnant dès le début d'une syphilis récente les doses nécessaires, ni trop faibles, ni trop espacées, ni en séries insuffisantes et séparées par de longs intervalles. Il faut, en un mot, se conformer aux règles d'emploi des arsénobenzènes. La méthode la plus généralement employée consiste à pratiquer des injections progressivement croissantes, en laissant un intervalle de quatre jours au début. Arrivé à la dose maxima fixée par le poids du sujet, on la répète chaque semaine, ou au plus tôt tous les cinq jours, de façon à injecter la quantité totale de médicament correspondant à 1 gramme par 10 kilos de poids. C'est la technique employée à Bordeaux.

Un autre procédé a été également préconisé : le matin, on fait une première injection de 0 g. 15, suivie le soir d'une injection de 0 g. 90, que l'on répète une fois par semaine pour arriver au même total. L'intervalle entre deux séries ne doit pas être de plus de trois semaines ou de un mois, tout au moins au début. Enfin, il faut varier les médicaments.

L'état général du malade et son hygiène doivent être surveillés. Une médication tonique, avec ses infinies variétés, peut rendre d'excellents services, à condition d'être maniée sans excès.

De même, la défaillance organique due à une insuffisance humorale ou endocrinienne pourra être aidée par l'opothérapie. C'est ainsi que Villaret recommande systématiquement l'injection d'extrait hépatique, qui, pour lui, renforcerait incontestablement la puissance thérapeutique des arsénobenzols, l'insuffisance hépatique dominant la pathogénie de l'arséno-résistance. Gougerot préconise l'opothérapie pluri-glandulaire.

L'insuline est aussi parfois utile, d'après le même auteur.

Dans les cas « d'allergie », « d'inertie humorale », on a

essayé une thérapeutique de choc. On fait la protéinothérapie suivant la méthode de Dujardin et Decamp, l'autohémothérapie, les injections de lait intramusculaire, suivant la pratique des auteurs allemands.

La pyrétothérapie, la malariathérapie, sont des moyens d'exception lorsqu'il s'agit d'arséno-résistance purement sérélogique. Tous ces moyens ne donnent des résultats que purement hypothétiques.

Pour obvier aux récides, beaucoup d'auteurs emploient comme traitement d'attaque une série conjuguée d'arsenic et de bismuth. Cette méthode a des avantages certains, mais elle a aussi des inconvénients. En effet, si le malade ainsi traité a une syphilis arséno-résistante, cette dernière passera inaperçue à la faveur du traitement bismuthique.

Plus tard, lorsque viendra le temps des cures alternées, les injections arsenicales effectuées risqueront de léser le foie du malade sans influencer heureusement la maladie, et nous aurons perdu du temps.

*
**

Après ces considérations sur les avantages, les inconvénients, les défaillances que présentent les arsénobenzènes, quel peut être le sentiment du praticien non spécialisé vis-à-vis d'un médicament dont il faut bien reconnaître l'efficacité réelle s'appuyant sur des résultats solides mais dont le maniement s'avère, de jour en jour, de plus en plus délicat ?

Le médecin, soucieux de l'avenir de son malade et connaissant bien les conséquences parfois désastreuses que peuvent entraîner pour lui un échec dans le traitement, quelquefois même un accident mortel; n'est-il pas en droit de chercher dans l'arsenal antisiphilitique un composé qui donne les mêmes résultats sans provoquer les mêmes accidents graves ou dramatiques ?

Plus de dix années se sont écoulées depuis que le bismuth est employé dans le traitement de la syphilis. Le recul est

maintenant suffisant pour juger de cette méthode thérapeutique.

Et si l'on s'étonne parfois de voir les médecins traiter entièrement les syphilitiques avec le bismuth seulement, nous allons montrer que cette méthode peut parfaitement se justifier, l'avenir du malade et la responsabilité du médecin étant l'un et l'autre sauvegardés.

CHAPITRE IV

I

Le traitement d'attaque de la syphilis par les sels de bismuth, et en particulier par les bismuths lipo-solubles.

Dernier venu dans le traitement de la syphilis, le bismuth y a conquis rapidement une place importante à côté du vieux mercure qui n'a pas démerité et des arsénobenzènes qui conservent encore leurs indications, bien que, actuellement, il ne soit plus question de traitement exclusif par les arsénobenzènes.

Depuis son introduction, en 1921, dans la thérapeutique antisypilitique, à la suite des travaux de R. Sazerac, de Levaditi, de Louis Fournier, de Guénot, ce médicament a fait l'objet de très nombreuses recherches. Les préparations bismuthiques se sont multipliées et la valeur curative de ce nouvel agent n'est plus discutée. Jusqu'en 1924, les sels de bismuth étaient employés sous la forme de préparations insolubles en suspension huileuse ou glucosée, ou encore à l'état de composés solubles, et on a beaucoup insisté sur les avantages et les inconvénients de ces différentes formules.

Les sels insolubles les plus utilisés sont soit les hydroxydes, soit les carbonates de bismuth, soit les iodobismuthates de quinine. Ils sont habituellement bien tolérés au point de vue général, mais ont le tort de provoquer parfois des accidents locaux. Les abcès aseptiques sont fréquents et laissent dans le muscle des dépôts médicamenteux lents à se résorber. La lente absorption de ces produits, qui fatalement agissent moins vite que les injections intra-veineuses d'arsénobenzol, ont été indiscutablement la cause première

des réserves formulées par certains syphiligraphes quant à l'emploi du bismuth seul, comme traitement d'attaque de la syphilis. Il faut dire néanmoins que si l'action immédiate de ces préparations insolubles est moins brillante que celles que l'on est habitué à voir avec les arsénobenzènes, l'action profonde, le résultat final du traitement d'attaque bien conduit ne le cède en rien aux arsénobenzènes intra-veineux. Cependant, l'inégalité des résultats obtenus au début par certains praticiens a incité les promoteurs de la bismuthothérapie à rechercher des produits meilleurs, recherches qui ont abouti ces dernières années à la découverte des bismuths lipo-solubles.

Le premier bismuth lipo-soluble préparé par Girard (l'iodobismuthate de tricétylamine ou 338) et employé par Louis Fournier en collaboration avec M. Levaditi, a abouti fin 1927 à l'introduction dans la thérapeutique des bismuths organiques basiques oléo-solubles, tels : l' α -méthyl hydrocinamate basique de bismuth ou Biazan, et à l' α -carboxéthyl β -méthyl nonoate basique de bismuth ou Bivatol. Ces composés sont dissous dans l'huile avec laquelle ils forment de belles solutions limpides.

En Allemagne, les premières publications sur les bismuths lipo-solubles paraissent en 1923. Le premier sel employé fut un naphtenate acide de bismuth dissous dans l'huile d'olive — Embial — étudié par Muller et Plaut, remplacé ensuite par le campho-carbonate de bismuth dissous dans l'huile d'arachide. Le campho-carbonate étudié d'abord en Allemagne a été préparé en France par M. Picon, et cliniquement étudié par M. Clément Simon.

De nombreux travaux publiés dans tous les pays ont montré le pouvoir tréponémicide énergique et rapide de ces nouvelles préparations, et si l'on discute encore sur l'opportunité du traitement d'attaque par le bismuth, il est maintenant généralement admis qu'il est, sous la forme lipo-soluble, d'une efficacité incontestable tant au point de vue clinique que sérologique. Mais en dehors de cette efficacité « réelle », il y

a une autre raison qui a fortement contribué à faire du bismuth une arme de premier plan, et que M. le Professeur Petgès a judicieusement fait connaître. « La valeur d'une médication antisyphilitique se juge trop souvent moins par son pouvoir prophylactique et curatif que par la sécurité d'emploi qu'elle offre au praticien plus mal placé que le spécialiste pour endosser certaines responsabilités. Un des éléments de succès des sels bismuthiques a été, incontestablement, cette apparente sécurité en face des accidents, assez nombreux d'ailleurs, provoqués par les arsénobenzènes. Trop souvent, au surplus, le médecin a été conduit à choisir des formes de préparations bismuthiques réputées pour être les mieux tolérées, alors qu'elles étaient aussi les moins efficaces. Certaines préparations colloïdales constituent à ce titre un danger notoire. On peut légitimement parler, à l'heure actuelle, « d'une crise des arsénobenzènes » et, en présence de la multiplication des cas d'arséno-résistance, on comprend mieux la tendance actuelle à utiliser la bismuthothérapie dans le traitement fondamental précoce, de la syphilis. »

Quoi qu'il en soit, le mouvement général en faveur du bismuth a amené les syphiligraphes à étudier d'une façon toute spéciale la médication bismuthique pour préciser les détails de la mise en œuvre de cette thérapeutique.

Le 8 juin 1930, avait lieu à Strasbourg, une séance internationale uniquement consacrée à l'étude du bismuth dans le traitement de la syphilis; et la place qu'il doit y occuper. Les publications furent nombreuses, nombreuses aussi et combien différentes furent les opinions. Nous ne pouvons que les résumer brièvement :

Sur le choix d'une préparation bismuthique la très grande majorité des auteurs se cantonne aux bismuths lipo-solubles qui, « les plus récemment apparus, paraissent jouir d'une faveur méritée. Plus rapidement absorbables et assimilables, ils correspondraient aux périodes du traitement actif » (Pautrier).

Sur la place qu'il convient de faire au bismuth dans le traitement antisyphilitique que de jugements différents !

« Si le bismuth reste un médicament merveilleux chez les arséno-résistants et les arséno-intolérants, il ne vaut pas le novarsénobenzol pour le traitement d'attaque, ce dernier médicament ayant une action plus brutale peut-être, mais plus rapide. Dans les syphilis présérologiques, c'est le traitement d'attaque mixte arséno-bismuthique qui donnera les meilleurs résultats, mais pas bismuthique seul, car les arsénobenzènes réalisent une prophylaxie plus active par la disparition précoce des manifestations contagieuses ». (Lortat-Jacob.)

« Malgré la grande efficacité du bismuth, nous jugeons préférable pour l'instant, en attendant d'être définitivement fixés sur sa puissance thérapeutique, de lui associer dans les traitements d'attaque de la syphilis les arsénobenzènes, l'accouplement de ces deux puissants remèdes assurant le maximum d'efficacité thérapeutique. » (Nicoleau, de Bucarest.)

« On peut penser que tout en reconnaissant qu'il y a des associations heureuses, le traitement multi-médicamenteux d'emblée est peut-être souvent une erreur thérapeutique et regrettera-t-on quelquefois d'avoir intoxiqué son malade par des drogues variées et inutiles, alors qu'on aurait pu le guérir avec des doses d'un seul médicament..., le bon. » (Thorel, Le Havre.)

« Il est nécessaire de combiner, d'intriquer le bismuth avec les arsenicaux dans le cours d'une même cure. » (Professeur Petges.)

« Le bismuth est une arme à mettre sur le même pied que le 914, et contrairement à l'opinion classique; je pense qu'au début d'une syphilis, on aura peut-être les mêmes résultats avec l'un ou avec l'autre. » (Marcel Pinard.)

« Pratiquement, le traitement arsénobismuthique a réalisé les espoirs qu'on pouvait théoriquement fonder sur lui. Il nous apparaît comme la médication la plus puissante qu'on puisse opposer à la syphilis. » (M. Sézary).

Par contre, M. Schwartz présente une statistique de

5.000 malades traités en dix ans (1921-1930) par le bismuth seul, sans adjonction d'arsenic ou de mercure, dans le service de Fournier, à l'Hôpital Cochin. « Les résultats ont été remarquables, aussi immédiats, aussi éclatants qu'avec l'arsenic intra-veineux. Les résultats sérologiques se sont montrés plus constants, et dans un pourcentage plus grand qu'avec les arsénobenzols. Quant aux résultats thérapeutiques, une pratique de près de trois ans des bismuths lipo-solubles nous permet d'affirmer que les injections intra-musculaires de ces préparations représentent aujourd'hui le traitement de choix de toutes les formes et de toutes les manifestations de la syphilis humaine. »

On a donc à choisir entre deux méthodes.

La première, celle de Louis Fournier, dont M. Schwartz a publié les résultats, consiste à considérer le bismuth comme un médicament suffisant pour intervenir seul à toutes les périodes du traitement de la syphilis, et par conséquent à rejeter les arsénobenzènes et le mercure, la bismuthothérapie représentant seule toute la syphilithérapie.

La deuxième, adoptée par le plus grand nombre, consiste employer le bismuth et les arsénobenzènes et, quand il le faut, le mercure.

Et la discussion se termine par cette conclusion de M. Pautrier : « Nous ne pouvons sanctionner une méthode. Nous en avons trois à notre disposition : 1° la méthode combinée : emploi simultané de remèdes dans la même semaine; 2° la méthode successive : emploi alterné de remèdes dans la même série; 3° la méthode purement arsenicale ou bismuthique. Ces trois méthodes sont licites, et on ne peut les départager actuellement. »

Telles étaient, il y a trois ans, les idées des syphiligraphes sur la mise en œuvre du bismuth dans la thérapeutique anti-syphilitique. Il semble que, depuis cette époque, ces idées aient évolué vers une tendance de plus en plus marquée à attaquer le tréponème par les bismuths lipo-solubles, et, à Bordeaux, le Professeur Petges est volontiers partisan de

cette méthode. Il en a observé les résultats rapides et persistants, aussi rapides pour la disparition des tréponèmes et des lésions qu'avec les arsénobenzènes couramment employés. « L'action des oléo-solubles est plus fondamentale, dit-il, pour amener à la négativité de la réaction de Bordet-Wassermann que l'action des arsenicaux. » Il n'a pas encore observé de bismutho-résistances et de bismutho-sensibilisations. Certains se demandent même, devant les résultats acquis, pourquoi beaucoup de praticiens préfèrent encore l'arsenic au bismuth quand il s'agit de guérir rapidement une lésion syphilitique. Quel intérêt réel peut présenter la cicatrisation plus ou moins rapide d'un chancre ou d'une plaque muqueuse quand la différence des temps de cicatrisation dans les cas les plus défavorables au bismuth ne dépasse pas trois à quatre jours.

MM. Nicolas et Gaté écrivent, dans le *Progrès médical* (n° 44, oct. 1931), « qu'on ne peut et qu'on ne doit plus considérer que les arsénobenzènes occupent incontestablement et constamment la première place et qu'ils doivent faire reléguer au second plan les composés bismuthiques ». Il devient alors logique d'employer d'abord le bismuth lipo-soluble dans le traitement d'attaque de la syphilis, réservant l'arsenic, dont l'emploi comporte tout de même certains risques, pour les cas exceptionnels, infiniment rares, où le bismuth a échoué. C'est alors seulement qu'on aura le droit de faire risquer au malade les dangers de l'injection intra-veineuse, dangers réels et qu'il ne faut pas se dissimuler.

*
* *

A Bordeaux, en 1926, dans une très belle étude clinique et expérimentale portant sur 520 observations, M. Magimel a consacré un chapitre spécial à l'activité du bismuth colloïdal et des sels insolubles dans le traitement d'attaque de la syphilis.

Voici quelles sont ses conclusions à ce sujet : « Par rapport

au traitement d'attaque par le novarsénobenzol intra-veineux, le bismuth efface bien moins vite les lésions et fait disparaître plus lentement l'infiltration. J'ai l'impression que le cyanure de mercure intra-veineux et quotidien aurait fait aussi bien que le bismuth. »

Les bismuths lipo-solubles n'étaient pas encore lancés, c'est ce qui explique peut-être la médiocrité des résultats obtenus. Quoi qu'il en soit, depuis la fin de l'année 1930, époque à laquelle le bivatol a été utilisé d'une façon continue au Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne et dans le service du Professeur Petges, on voit le nombre d'injections de ce médicament monter progressivement d'années en années, aux dépens du nombre des injections arsenicales. Nous en donnons un aperçu ci-après :

Arsénobenzènes.		Bismuths lipo-solubles.	
1930.....	41.566 injections.	1930....	2.814 injections.
1931.....	9.506 »	1931....	5.125 »
1932... ..	8.032 »	1932....	7.946 »

Faut-il être amené à penser, d'après ces chiffres, que les arsénobenzènes finiront un jour par être définitivement supplantés par les sels de bismuth lipo-solubles, qui, manifestement, gagnent du terrain sur eux. Actuellement, il est difficile de répondre par l'affirmative, bien que M. Marcel Pinard ait écrit récemment : « Le bismuth peut très bien suffire à lui seul pour le traitement d'une syphilis jeune, et peut être capable de mener à la guérison comme le 914. »

Enfin, après la belle étude expérimentale faite par M. Levaditi en 1928, on peut s'accorder à dire que le bismuth lipo-soluble n'agit pas seulement sur les accidents spécifiques visibles et sur les tréponèmes qu'ils contiennent, car il détermine, en outre, une stérilisation totale de l'organisme. Cette stérilisation est démontrée par l'absence de récives, par la persistance d'un Meinicke négatif malgré la cessation de tout traitement. Pour ces raisons, les bismuths lipo-solubles ont résolu le problème de la forme bismuthique la plus

efficace, la plus apte à être assimilée par l'organisme, et la mieux tolérée. « Le bismuth lipo-soluble constitue un trait d'union entre les sels bismuthiques solubles et les dérivés insolubles. Il se rapproche des premiers par la rapidité de sa résorption et de son activité tréponémicide; il se superpose aux seconds quant à la création d'un dépôt local, dont l'assimilation progressive et totale assure une action curative profonde et durable. De là, l'intérêt qui se rattache à l'utilisation thérapeutique de cette forme de bismuth dans la syphilis, à toutes les périodes de son évolution. » (Levaditi.)

II

L'action du bismuth lipo-soluble sur les manifestations syphilitiques.

Et d'abord, il semble que pour apprécier justement l'action thérapeutique du bismuth lipo-soluble, il est indispensable de se placer dans des conditions expérimentales précises et concluantes, c'est-à-dire qu'il faut prendre un syphilitique atteint de chancre alors que la séro-réaction est encore négative, ou bien, comme nous le verrons dans trois observations, que de positive, elle devienne négative à la fin de la première cure, et le traiter *exclusivement* par le bismuth pendant un an, deux ans. Si pendant ce temps-là il ne se produit aucune manifestation syphilitique, ni du côté de la peau, ni du côté des muqueuses ou des divers organes; si, d'autre part, la séro-réaction reste négative par toutes les méthodes; si, enfin, la ponction lombaire après un an, deux ans donne des résultats absolument satisfaisants, nous aurons le droit de considérer le bismuth comme ayant vis-à-vis de la syphilis une action au moins égale à celle des arsénobenzènes. S'il n'en était pas ainsi, nous verrions, au contraire, se produire des accidents syphilitiques, nous verrions la séro-réaction devenir positive, sans parler des modi-

fications qu'on pourrait observer du côté du liquide céphalo-rachidien.

Parmi les préparations bismuthiques particulièrement agissantes, celle qui a le plus retenu l'attention des syphili-graphes, tels que MM. Queyrat, L. Fournier, Petges, Schwartz, Guénot, Clément Simon, est l' α -carboxéthyl, β -méthyl-nonoate basique de bismuth ou bivatol, de bonne conservation et parfaitement toléré par les malades; préparé par M. Girard, à qui revient le mérite d'avoir, après de multiples essais, doté la thérapeutique du premier lipo-bismuth français. Disons un mot sur la technique thérapeutique.

On fait aux malades 2 injections intra-musculaires par semaine jusqu'à concurrence du total de 20 injections. Chaque ampoule injectée contient 8 centigrammes de bismuth-métal; le malade reçoit par semaine 16 centigrammes, et par séries 1 g. 60. Après chaque série, il se repose vingt et un jours, et avant qu'il reprenne le traitement il lui est fait une prise de sang.

Signalons un petit détail de technique. On a l'habitude de pratiquer les injections le malade étant debout et sans qu'il se repose ensuite, ce qui est, semble-t-il, une technique défectueuse, chacune des injections se convertissant le plus souvent en une induration pouvant durer assez longtemps. Il est préférable de faire l'injection le malade étant allongé dans le décubitus latéral, le malade se reposant ensuite pendant cinq minutes; dans ces conditions, l'induration consécutive est tout à fait exceptionnelle. De même chez les femmes adipeuses, il faut une très longue aiguille (parfois de 8 cm.) pour déposer le liquide dans le muscle au delà de la couche graisseuse, où il ne manquerait pas de provoquer une boule d'induration. Est-il besoin d'ajouter que la bouche des malades doit faire l'objet d'une surveillance attentive, en raison des stomatites possibles. Enfin la recherche de l'albumine dans les urines sera pratiquée systématiquement tous les dix à quinze jours.

*
**

A. — Action du bismuth lipo-soluble sur le tréponème
et sur le chancre.

L'action du bismuth lipo-soluble sur le tréponème est rapide. Une ou tout au plus deux injections suffisent à le faire disparaître à la surface des lésions; le plus souvent on n'en trouve plus 48 heures après la première injection.

Les chancres se cicatrisent plus ou moins vite suivant leur variété, leur étendue et leur volume. Les petits chancres érosifs sont complètement guéris en cinq à huit jours, les gros chancres ulcéreux ou profondément indurés demandent évidemment un temps plus considérable pour la réparation des lésions, alors même que leur spécificité s'est éteinte.

Nous rapportons quatre observations de malades présentant des accidents primaires et soumis d'emblée, à la période présérologique, au traitement par le bivatol.

OBSERVATION I (Inédite).

(Service des Baraques : M. le Professeur PETGES.)

C... (Filano), âgé de 20 ans, manoeuvre, est admis dans le service du Professeur Petges le 4 novembre 1932. Quinze jours après un rapport suspect, le malade présente une ulcération au niveau du sillon balano-préputial. Trois jours après, on découvre deux autres ulcération, l'une au fond du sillon, l'autre au niveau du frein. Enfin, on en perçoit deux autres, plus petites, siégeant également au fond du sillon. En somme, cinq ulcération de tailles différentes assez régulièrement arrondies, de 3 à 5 millimètres de diamètre, présentant toutes les mêmes caractères : bords plats, fond rouge vif, suintant, lésions indurées et un peu douloureuses à la palpation.

Il y a une balanite concomitante. On note une adénopathie in-

guinale bilatérale caractéristique, ganglion sus-épitrochléen droit.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Pas d'albumine dans les urines.

Recherche des tréponèmes à l'ultra-microscope : positive.

Le 4 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 8 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Le 12 novembre 1932, avant de pratiquer l'injection de bivatol, on ne trouve plus de tréponèmes.

Le 15 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 19 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Les chancres sont partiellement cicatrisés. L'un d'entre eux l'est complètement.

Le 22 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 26 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Tous les chancres sont complètement cicatrisés.

Le 30 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Le malade continue son traitement et n'a présenté aucun accident clinique ou sérologique.

OBSERVATION II (Inédite).

(Service des Baraques : M. le Professeur PETGES.)

P... (Antonio), âgé de 18 ans, manœuvre, est vu pour la première fois le 15 octobre 1932.

Après un coït suspect, datant du 4 septembre 1932, le malade, trois jours après, présente une blennorragie.

Trois semaines plus tard, apparition d'une ulcération arrondie au niveau du gland de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50.

Dix jours après, deuxième ulcération au niveau du sillon. Les ganglions inguinaux sont augmentés de volume.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Le 17 octobre 1932 : présence de tréponème à l'ultra-microscope.

Pas d'albumine dans les urines.

Le 18 octobre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 22 octobre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 26 octobre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Plus de tréponèmes à l'ultra-microscope.

Le 29 octobre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 2 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Les ulcérations sont en voie de cicatrisation et ne présentent plus de suintement.

Le 6 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 9 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 12 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Les chancres sont cicatrisés.

Le 15 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 19 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Pas d'albumine dans les urines.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

On poursuit le traitement. On ne note à ce jour aucun accident.

Il s'agit donc de deux malades, attaqués au début de leur spécificité par le bismuth lipo-soluble, chez lesquels on a noté : la disparition des tréponèmes à la deuxième et troisième injection, la cicatrisation des lésions à la septième et huitième injection, le maintien à la négativité de la réaction de Wassermann, sans observer par la suite aucune réapparition de manifestations spécifiques six mois après le début du traitement.

OBSERVATION III (Inédite).

(Dispensaire de Prophylaxie antivénérienne :

Consultation de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

B... (Georges), âgé de 26 ans, tourneur sur bois, vient au dispensaire le 15 novembre 1932, présentant un accident primitif du sillon, au voisinage du frein, apparu il y a sept ou huit jours. L'ulcération est arrondie, suintante. On note une polyadénopathie bilatérale.

A cette date, le Bordet-Wassermann est négatif. La recherche des tréponèmes n'est pas pratiquée. On met le malade en traitement par le bivatol.

15 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

18 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

22 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule;

25 novembre 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Le chancre est cicatrisé.

On continue le traitement à la cadence habituelle.

Le Bordet-Wassermann pratiqué le 2 décembre 1932 est négatif.

Le 13 janvier 1933, le malade termine sa série de bivatol.

Un nouveau Bordet-Wassermann pratiqué à cette date est négatif. Après trois semaines de repos, on continue le traitement.

OBSERVATION IV (Inédite).

(Due à l'obligeance du Docteur P. LE COULANT.)

*Cicatrisation d'un chancre syphilitique lenticulaire
après une seule injection de bivatol.*

Mme R... (O.), âgée de 32 ans. A son mari soigné pour syphilis primaire depuis un mois et demi. Elle-même est en observation depuis ce laps de temps; jusqu'au 4 mars 1933, elle n'a présenté aucun accident suspect de spécificité.

Depuis deux jours, est apparue une petite lésion lenticulaire, papuleuse, au niveau de la face gauche du capuchon du clitoris. Cette érosion est suintante. On note une légère adénopathie inguinale gauche.

Le 6 mars 1933, la recherche des tréponèmes à l'ultra est positive (Docteur Mougneau).

Le Bordet-Wassermann est négatif.

Le 6 mars 1933 : bivatol, 4 ampoule.

Quatre jours après (9 mars 1933), on ne retrouve plus la lésion, qui est complètement cicatrisée. On continue le traitement par le bivatol.

OBSERVATION V (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES; consultation du Docteur André PETGES.)

C... (Roland), âgé de 24 ans, électricien, a présenté, le 4 septembre 1932, un chancre du gland. Actuellement, le malade ne peut décalotter, mais on sent très nettement une induration cartonnée sous-jacente au prépuce qui est rouge, oedématisé. Présence d'une adénopathie satellite caractéristique.

Le 14 septembre 1932, la réaction de Bordet-Wassermann est : + + + +.

Du 14 septembre 1932 au 5 novembre 1932, on fait 15 injections de bivatol. Ce malade a pu décalotter à la huitième injection.

Le 25 octobre 1932 :

B.-W. : + + + + ;

Kahn : + + + ;

Meinicke : 0.

Le 25 novembre 1932, toutes ces réactions deviennent négatives.

Elles se maintiennent à la négativité jusqu'à ce jour, le malade continuant régulièrement son traitement par le bismuth.

OBSERVATION VI (Inédite).

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES;
consultation du Docteur André PETGES.)

C... (Léon), âgé de 33 ans, boulanger, vient au dispensaire le 8 juillet 1932, présentant un chancre de la verge datant de trois semaines. Présence dans l'aîne de ganglions inguinaux volumineux.

La recherche des tréponèmes à l'ultra est positive.

Le Bordet-Wassermann est + + +.

Le Meinicke est positif.

Le 8 juillet 1932 : bivatol, 1 ampoule;

Le 12 juillet 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Le 16 juillet 1932 : bivatol, 1 ampoule.

Plus de tréponèmes.

On continue le bivatol jusqu'au 26 août 1932.

Le chancre est cicatrisé à la sixième injection. Après sa période de repos, on fait un nouveau Bordet-Wassermann au malade. La réaction est négative.

Le Meinicke l'est également.

Du 1^{er} octobre 1932 au 30 novembre 1932, on fait une nouvelle série de bivatol.

Le 13 décembre 1932, les réactions sont négatives.

On poursuit le traitement par la même méthode.

*
* *

Ces observations récentes, trop récentes même (car elles ne permettent pas de juger d'une façon définitive de l'imprégnation de l'organisme par le médicament), montrent cependant l'action rapide du bismuth oléo-soluble sur la disparition du tréponème, sur la cicatrisation des lésions et, dans les observations V et VI sur le retour à la négativité des réactions sérologiques.

*
**

Au mois de mars 1931, M. Queyrat a publié deux observations, très démonstratives celles-là, portant l'une sur une expérience d'un an de traitement par le bivatol seul, l'autre sur deux ans par ce même traitement.

Nous les reproduisons ici :

OBSERVATION I. — M. X..., artiste peintre, âgé de 52 ans, s'aperçoit, le 25 février 1930, qu'il a une ulcération génitale. Il vient consulter cinq jours après, le 1^{er} mars.

On constate sur la face muqueuse du prépuce, à gauche, affleurant le limbe, une ulcération ovale, indolore, foliacée. On trouve un ganglion augmenté de volume dans l'aîne droite, deux dans celle de gauche.

Le malade ayant, suivant une habitude déplorable, et malheureusement trop répandue, mis des antiseptiques sur son ulcération génitale, la recherche du tréponème à l'ultra, pratiquée le 1^{er} mars 1930, ne donne aucun résultat.

On conseille au malade de faire simplement des lavages à l'eau bouillie jusqu'au mardi 4 mars et de revenir pour une nouvelle recherche de tréponèmes. Cette fois, elle est positive et montre plusieurs tréponèmes à forme longue.

Une prise de sang est faite séance tenante et, immédiatement après, une injection de 2 centimètres cubes de bivatol.

On déclare au malade qu'il sera soumis exclusivement au traitement par le bismuth oléo-soluble. Il parle de cette intention à un médecin de ses amis, qui proteste contre ce projet, lui disant que le seul traitement efficace est le traitement par le novarsénobenzol, auquel on pourrait adjoindre une injection de cyanure de mercure par semaine. Néanmoins, le malade veut bien faire confiance et accepter les directives qui lui sont données.

La séro-réaction a donné chez lui un résultat complètement négatif au Bordet-Wassermann, au Hecht, au Desmoulière et aussi à toutes les flocculations (Meinicke, Kahn et Vernes).

Voici donc un malade atteint de chancre syphilitique au début chez lequel le traitement a été commencé le neuvième jour après l'apparition du chancre, alors que toutes les séro-réactions étaient négatives. Le traitement a été régulièrement continué pendant un an au rythme de deux injections de bivatol par semaine et par séries de 20, séparées par une période de vingt jours de repos. Ce malade a eu quatre séries, soit 80 injections, représentant un total de 6 g. 40 de bismuth-métal. La cinquième série est en cours.

Avant la reprise de chaque série, un examen sérologique a été pratiqué. La première prise de sang date du 4 mars 1930; la dernière du 24 février 1931.

Les réactions de Bordet-Wassermann et les réactions de floculation ont toujours donné un résultat complètement négatif.

D'autre part, le malade, suivi et observé avec le plus grand soin, n'a jamais présenté la moindre manifestation syphilitique et sa santé est restée excellente. La ponction lombaire sera faite ultérieurement.

OBSERVATION II. — D..., 49 ans, couliissier, s'aperçoit, le 5 mars 1929, de l'existence d'une petite ulcération sur la verge. Cette ulcération s'élargit les jours suivants, et D... vient consulter six jours après le début, le 11 mars 1929. Dans le sillon balano-préputial, à gauche du frein, on constate la présence d'une petite ulcération bivalvée, cerclée de rouge, indolore, à base infiltrée, il existe quelques ganglions indolents dans les deux aines. Le diagnostic de chancre syphilitique s'impose et, dès le premier examen à l'ultra, on constate dans la sérosité de l'ulcération de nombreux tréponèmes. La réaction de Bordet-Wassermann est négative. On fait ce jour-là (11 mars 1929) une première injection de 2 cc. de bivatol. Le traitement de D... a été continué depuis le 11 mars 1929, c'est-à-dire pendant deux ans, suivant le rythme déjà indiqué. A la fin de chaque période de repos, un examen de sang a été pratiqué, et toujours les résultats ont été négatifs à toutes les

réactions. Une ponction lombaire pratiquée le 18 décembre 1930 a donné les résultats suivants :

Réaction de Bordet-Wassermann : négative;

Albumine : 0 g. 15 p. 100;

Lymphocytes : 0,02 p. mmc.

D... n'a jamais présenté le moindre accident syphilitique où que ce soit et sa santé, comme celle du malade précédent, est restée parfaite.

*
* *

MM. Emery, Rasis et Morin résument leurs opinions sur le traitement de la syphilis par bismuth lipo-soluble de la façon suivante :

« La raison principale qui nous a orientés résolument à appliquer cette méthode de traitement est que nous étions véritablement absorbés par les inconvénients graves ou légers de la médication arsenicale. Plus nous avançons dans la pratique de la médication nouvelle, qui nous confirme son innocuité et nous démontre sa remarquable activité, au moins égale à celle des arsénobenzènes, plus nous généralisons l'emploi du bismuth, le substituant de plus en plus à l'arsenic.

» Nous ne voulons pas dire que nous avons, de parti pris, délaissé celui-ci, mais il est devenu entre nos mains d'un usage tout à fait exceptionnel. Même dans les cures d'attaque, nous recourons exclusivement au bismuth. »

Une opinion assez commune tend à schématiser ainsi le traitement de la syphilis : *traitement d'attaque arsenical et traitement d'entretien bismuthique*. On fait valoir à cet égard l'argument suivant :

Les arsénobenzènes agissent plus vite, frappent plus fort; ils font disparaître plus rapidement chancres et accidents secondaires, tant au point de vue curatif que prophylactique; ils sont donc indiqués pour la cure d'attaque. Il n'y a là qu'une apparence. Si, suivant l'idée première d'Ehrlich, on

appliquait d'emblée de fortes doses arsenicales, l'argument aurait sa valeur. A de rares exceptions près, il n'en est pratiquement rien. « Presque depuis le début de l'ère bismuthique, nous avons traité nos accidents primitifs exclusivement par le bismuth seul. Nous avons ainsi soigné 86 malades, auxquels nous avons appliqué la règle thérapeutique suivante : une première série de 12 injections de bismuth oléo-soluble à raison de 3 par semaine. Un mois de repos entre la première et la deuxième série, six semaines entre la deuxième et la troisième, deux mois entre la troisième et la quatrième, trois mois entre la quatrième et la cinquième. Ce traitement a été poursuivi deux ans; nous n'avons pas enregistré d'échecs, tant au point de vue clinique que sérologique. Quand nous comparons ces résultats à ceux que nous donnaient antérieurement la médication arsenicale, ils ne nous paraissent nullement inférieurs, et ils sont obtenus certainement au prix de moins de risques pour le malade et avec beaucoup moins de soucis pour le médecin. » (Emery.)

Enfin, M. Clément Simon, depuis plus de deux ans et demi, se sert systématiquement, à l'Hôpital Saint-Lazare, du bismuth lipo-soluble dans le traitement de toutes les formes de syphilis observées. L'action sur le chancre et sur la disparition des tréponèmes est comparable, d'après ses résultats, à celle des injections intra-veineuses de 914.

*
* *

Toutes ces données concordent bien avec l'expérimentation. M. Levaditi, étudiant l'action thérapeutique des bismuths lipo-solubles, et, en particulier, l' α -carboxéthyl- β -méthyl-nonoate basique de bismuth, sur des lapins infectés, soit avec le spirochœta cuniculi, soit avec le virus Truffi (inoculation sous-scrotale), a conclu de la façon suivante :

« L'injection intra-musculaire de quantités de Bi lipo-soluble allant de 0 g. 0033 à 0 g. 05 bi-métallique par kilogramme détermine la disparition des spirochètes en deux,

trois, quatre et cinq jours, la guérison définitive (sans récurrence ultérieure) s'effectuant, suivant l'intensité de la lésion en trois, quatre, cinq, sept, et parfois neuf jours. En considérant que 0 g. 025 Bi par kilogramme est la dose maxima tolérée, il ressort que le Bi lipo-soluble est d'une haute efficacité thérapeutique et d'une très grande rapidité d'action sur les lésions.

» La cicatrisation de l'accident local s'effectue aussi promptement qu'avec les meilleurs spécifiques connus, tels, par exemple, les arsénobenzènes administrés par voie intraveineuse. »

B. — Action du bismuth lipo-soluble sur les manifestations secondaires.

Le bismuth lipo-soluble exerce sur les accidents secondaires une action non moins rapide et non moins remarquable. Après quelques injections, la roséole pâlit, les syphilides érosives cutanées ou muqueuses se sèchent et se cicatrisent, les éléments cutanés papuleux s'aplatissent, laissant à leur place ces taches de pigmentation spéciale qui s'effacent lentement. On voit disparaître assez rapidement des éruptions ordinairement tenaces, telles que les syphilides palmaires et plantaires, les syphilides miliaires.

MM. Fournier, Schwartz, Guenot, rapportent l'observation d'un malade atteint de psoriasis depuis son enfance et présentant une poussée de syphilides papuleuses : chaque élément revêtant le type psoriasiforme le plus caractérisé — comme si le tégument ne savait ici réagir que suivant une habitude déterminée — tandis qu'en même temps s'atténuaient et disparaissaient presque les éléments psoriasiques vrais, qui se trouvaient en leur lieu d'élection, les coudes et les genoux. Quelques injections de Bi lipo-soluble eurent vite raison, malgré leur ténacité habituelle, de ces syphilides psoriasiformes, qui, progressivement, perdirent leurs squames et s'aplatirent, tandis que, par un processus inverse,

progressivement, renaissaient les éléments psoriasiques légitimes.

Nous donnons les observations de trois malades traités, en période secondaire, par le Bi lipo-soluble, au Dispensaire de prophylaxie des maladies vénériennes du Professeur Petges.

OBSERVATION VII (Résumée et inédite).

G... (Rémy), 29 ans, 2 décembre 1932. Chancre, il y a un mois et demi, cicatrisé en huit ou dix jours. Actuellement, alopecies en clairière du cuir chevelu. Syphilides croûteuses du dos avec collerette de Biett. Vestige de roséole. Adénopathie inguinale bilatérale.

2 décembre 1932 : B.-W. + + + +.

Du 2 décembre 1932 au 20 janvier 1933, 15 injections de bivatol.

Les accidents spécifiques secondaires disparaissent à la cinquième injection.

Le B.-W. pratiqué le 14 février 1933 est négatif. Pas de nouveaux accidents depuis.

OBSERVATION VIII (Résumée et inédite).

L... (Madeleine), 17 ans, femme de chambre, 2 décembre 1931. Chancre syphilitique ayant passé inaperçu et actuellement en voie de cicatrisation. Plaques muqueuses papulo-hypertrophiques de la vulve et de la marge de l'anus, plaques muqueuses des amygdales. Polyadénopathie. B.-W. + + + +.

Du 2 décembre 1931 au 2 mars 1932, on fait 20 injections de bivatol. On note la cicatrisation des lésions à la septième injection.

Le B.-W. pratiqué le 2 mars 1932 est négatif.

OBSERVATION IX (Résumée et inédite).

X..., 32 ans, 18 mars 1932. Chancre, il y a un mois, traité par des pommades. Actuellement, syphilides secondaires du scrotum. Gorge très rouge. Nombreux ganglions. Pas de roséole.

18 mars 1932 :

B.-W. + + + + ;

Vernes : 57.

Du 18 mars 1932 au 3 juin 1932 : 20 injections de bivatol. Cicatrisation des lésions de la cinquième à la huitième injection.

3 juin 1932 :

B.-W. = 0;

Vernes = 0.

On continue le bivatol.

On peut donc conclure que les syphilides secondaires disparaissent vite « aussi vite, constatent MM. Clément Simon et Bralez, que lorsqu'on pratique des injections intra-veineuses de 914, avec les mêmes différences suivant les localisations des lésions ».

Les accidents généraux divers de l'infection syphilitique, céphalée, courbature, douleurs osseuses, anémies, fièvre, ne résistent pas longtemps au traitement par le lipo-bismuth, et, malgré la fatigue que signalent quelques malades, l'état général s'améliore de façon manifeste.

Les adénopathies spécifiques sont généralement peu influencées par les sels de bismuth.

C. — Action du bismuth lipo-soluble sur la syphilis tertiaire et viscérale.

Ici encore le bismuth donne les meilleurs résultats. « Dans les syphilides cutanées tertiaires, les résultats ont été parfaits, et dans la leucoplasie même ils ont été très appréciables. » (Emery.)

MM. Schwartz et Guenot ont traité douze malades présentant des manifestations tertiaires, gommes ulcérées, gomme du voile du palais, ulcère de jambe, périostite gommeuse, sarcocèle syphilitique ulcéré; dans tous les cas, la rapidité

d'action du traitement fut le témoignage évident de la haute valeur curative du bismuth lipo-soluble à cette période tardive de la maladie. Un traitement à doses modérées, mais régulièrement appliqué, rendit un service signalé à deux vieux aortiques, syphilitiques anciens, présentant tous deux une grosse aorte uniformément élargie, en amenant l'atténuation considérable chez l'un de crises d'angor incessantes, chez l'autre de crises dyspnéiques non moins pénibles, et chez tous deux une amélioration notable de l'état général.

Dans la syphilis hépatique, on note de très bons résultats par l'administration de lipo-bismuth intra-musculaire : réduction rapide d'un gros foie spécifique accompagné d'ascite et de plusieurs hépatites spécifiques, dont une observée par Emery et Chiray.

Dans la syphilis rénale, ces auteurs ont employé, malgré sa réputation de médicament offensant pour le rein, le bismuth dans la néphrite syphilitique secondaire et ont obtenu un bon résultat sans remarquer la moindre intolérance spéciale.

Dans la syphilis du système nerveux enfin, résultat excellent de la médication bismuthique dans les névrites, résultat très médiocre dans le tabes.

*
**

Tous ces résultats sont résumés dans une publication de M. Marcel Pinard (*Bull. de la Soc. de dermat. et de syphil.*, juill. 1930). « Nous considérons le bismuth lipo-soluble comme un médicament très actif, agissant rapidement sur tous les accidents, à toutes les périodes de la syphilis, capable de cicatriser rapidement un chancre ou de faire régresser en peu de temps une lésion viscérale. M. Georgevitch (de Belgrade), partageant la même opinion, écrit dans la *Revue médicale* de Yougoslavie (août 1929) : « Le bismuth lipo-soluble agit très vite sur les manifestations cutanées et son

action est des plus profondes sur les manifestations viscérales. »

III.

Les applications du bismuth lipo-soluble dans le traitement de la syphilis de la femme enceinte et du nouveau-né.

MM. Clément Simon et J. Bralez ont soigné par le bismuth lipo-soluble des femmes syphilitiques enceintes et ont pu mener à bien, dans ces conditions, des grossesses, et obtenir des enfants normaux.

Leur expérience chez les nourrissons et les petits enfants est insuffisante, mais ils rapportent celle de Louis Fournier et de ses collaborateurs. « Même efficacité rapide, écrivent-ils, dans la syphilis du nouveau-né. Ainsi 3 ou 4 injections de 1/10 de cc., c'est-à-dire 5 milligrammes de bismuth, suffirent à faire disparaître le pemphigus et le coryza que présentait un enfant de 15 jours, le foie et la rate, fortement hypertrophiés, avaient considérablement diminué de volume à la fin de la série d'injections et l'état général était aussi satisfaisant que possible. »

Dans une étude récente, M. R. Clavel a démontré que les lipo-solubles constituent le médicament de choix dans la syphilis héréditaire du nouveau-né. Voici la posologie qu'il conseille : chez le nouveau-né, piqûre de bismuth hebdomadaire de 1/10 de cc. (5 milligrammes par piqûre ou 1/3 de cc. hebdomadaire [1 centigramme par piqûre]). On augmente ensuite la dose administrée suivant l'âge de l'enfant, d'après les indications du tableau suivant :

Age de l'enfant.	Doses de Bi en grammes.	Série de 12 piqûres. 1 mois de repos entre 2 séries.
1 jour à 3 mois.....	0,005 à 0,01	} 1 piqûre par semaine.
18 mois.....	0,02 à 0,03	
3 ans.....	0,03 à 0,04	
5 ans.....	0,05 à 0,06	} 1 piqûre tous les 3 ou 4 jours.
8 ans.....	0,06 à 0,10	
12 ans..	0,10 à 0,15	

On assiste alors à la disparition rapide et totale de toutes les manifestations cutanéomuqueuses ainsi que des crises convulsives lorsqu'elles existent.

L'hépatomégalie et la splénomégalie sont favorablement influencées dès la première injection. Le poids augmente, l'état général s'améliore, les troubles digestifs s'effacent.

A Bordeaux, le professeur Dupérié a utilisé avec succès la thérapeutique bismuthique (iodo-bismuthate de quinine) dans le traitement de la syphilis héréditaire, dont les résultats sont consignés dans la thèse de son élève le Docteur Yen (Bordeaux, 1924).

On fait à l'enfant 2/10 à 4/10 de cc. par année d'âge.

On observe rapidement la cicatrisation des lésions ulcéreuses, la diminution des ganglions et de la rate, l'amélioration de l'anémie, l'ascension de la courbe du poids. Les fonctions digestives redeviennent normales sous l'influence du traitement. Sur les 14 petits malades traités, 3 avaient un Bordet-Wassermann positif, qui est devenu négatif à la fin de la première série.

Surveillée et prudente, cette médication provoque des effets thérapeutiques comparables à ceux des meilleurs remèdes de la syphilis.

M. Rocaz (de Bordeaux) a également utilisé avec succès le quino-bismuth chez un malade présentant une maladie de Parrot. Il semble, néanmoins, qu'il soit resté plus fidèle au traitement de la syphilis héréditaire par le sulfarsénol que les autres pédiatres bordelais qui, actuellement, font volontiers du bismuth (Professeur Dupérié).

IV

Arséno-résistance et bismuthothérapie.

Le 914 nous avait habitué à des succès brillants. Actuellement, il ne tient plus ses promesses. Il faut alors changer son fusil d'épaule, et recourir à un autre médicament.

Puisque l'action du 914 ne semble plus être celle d'autrefois, beaucoup d'auteurs prennent pour règle de conduite de recourir au bismuth plutôt que d'intensifier le traitement arsenical, et voici les circonstances dans lesquelles ils agissent de la sorte :

1° Dans les cas où les manifestations syphilitiques ne sont en aucune sorte influencées par le traitement. Il s'agit là d'arséno-résistance caractérisée.

2° Lorsqu'il s'agit de malades arséno-récidivants.

3° Dans les cas où chaque injection arsenicale donne un coup de fouet aux lésions, réalisant le phénomène de l'arséno-activation. Le bismuth lipo-soluble, dans les formes cliniques qui précèdent, a une action habituellement « héroïque », et son activité se révèle souvent dès la première injection, apportant le plus souvent au malade désarmé un salutaire réconfort. Il est très rare d'avoir affaire à un malade à la fois arséno et bismutho-résistant; les cas de pluri-résistances compliquent alors singulièrement la tâche du thérapeute.

Quoi qu'il en soit, dans cette défaillance actuelle de l'arsenic, les lipo-solubles nous sont d'un précieux secours. « Les manifestations syphilitiques s'évanouissent comme par enchantement, alors qu'elles avaient résisté au 914, médication qui semblait jusqu'à ces dernières années, devoir juguler le tréponème. »

V

L'action du bismuth lipo-soluble sur les réactions sérologiques.

C'est surtout par son action profonde, par son action sur les réactions sérologiques, que le bismuth lipo-soluble semble l'emporter sur tous les autres modes de traitement de la syphilis. MM. Hudelo et Rabut ont déjà signalé, au Congrès de Bruxelles en 1926, combien ils avaient été frappés de la fidélité et de la stabilité des résultats sérologiques de la médication bismuthique.

Les résultats diffèrent sensiblement suivant qu'il s'agit de syphilitiques récents ou de syphilitiques anciens, dont la sérologie est, comme on le sait, souvent difficile à réduire.

Les premiers peuvent être divisés en trois catégories, suivant qu'il s'agit de malades mis au traitement dès la période présérologique, à la période primaire, avec sérologie positive, ou en pleine efflorescence secondaire.

A. — Syphilis primaire avec sérologie négative.

Les syphilitiques primaires traités à la période présérologique gardent leur Wassermann négatif, comme l'ont constaté MM. Hudelo et Rebut, M. Clément Simon, M. Queyrat, dans les statistiques qu'ils ont publiées en 1929 et 1930. Sur nos trois malades (obs. I, II, III) atteints à la période présérologique par le bivatol, aucun n'a présenté un Wassermann positif depuis le début du traitement. La floculation est restée aussi constamment négative. On sait que souvent les premières injections d'un traitement spécifique provoquent une accentuation plus ou moins marquée et d'ailleurs passagère de l'intensité de la réaction de Wassermann, sorte de réaction de Herxheimer dans le domaine de la sérologie. Or, avec les bismuths oléo-solubles, ce « crochet initial » (crochet de Tzanck) est tout à fait exceptionnel.

B. — Syphilis primaire avec sérologie positive.

Tous les malades observés dans cette catégorie par M. Rabut avaient à la fin de la première série un Wassermann négatif, avec parfois une très légère positivité du Hecht. Ils ont été et sont restés entièrement négatifs à partir de la deuxième série (obs. IV et V). Nous rapportons une observation, montrant bien l'action d'un sel oléo-soluble sur une négativité du Wassermann assez rapidement obtenue.

OBSERVATION X.

(Dispensaire de prophylaxie anti-vénérienne : Professeur PETGES:
Consultation de M. le Professeur agrégé JOULIA.)

Mme V... (Renée), sans profession, âgée de 24 ans, vient à la consultation le 8 juillet 1929, présentant un gros col rouge, à orifice laissant suinter des mèches muco-purulentes.

On fait faire des injections de permanganate.

La malade demande un B.-W., qui, à cette date, est négatif.

On ne note, d'ailleurs, aucune trace de spécificité.

Le 22 décembre 1932, on note au niveau de la glande de Bartholin droite une érosion assez ferme, légèrement purulente, de contours réguliers, de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50. Cette érosion date de trois semaines et rend les rapports conjugaux impossibles en raison de la douleur.

Le 22 décembre 1932 :

B.-W. = +;

Meinicke = 0.

Le 29 décembre 1932, la malade se plaint de céphalées quotidiennes à maximum nocturne; on note une polyadénopathie inguinale.

Faibles traces d'albumine dans les urines.

29 décembre 1932 : CyHg, 0,01;

30 décembre 1932 : CyHg, 0,01.

Le 31 décembre 1932 : dysenterie mercurielle. Arrêt du traitement.

Le Bordet-Wassermann est devenu + + + +.

Du 3 janvier 1933 au 13 février 1933, on fait 12 injections de néo-cardyl. L'ulcération s'est cicatrisée à la quatrième injection; et à la douzième injection le Bordet-Wassermann est devenu *négatif*.

On continue le traitement par le néo-cardyl.

MM. Guénot et Schwartz signalent aussi que dès le milieu de la première série, il est de règle de voir un fléchissement des réactions sérologiques; et la négativité existe dès la fin de la première série dans environ 80 p. 100 des cas. De plus, dans les cas où cette négativité n'est pas obtenue autour de la douzième piqûre, elle est à peu près constante un mois plus tard, et ceci sans traitement intermédiaire.

C. — Syphilis secondaire.

Généralement, les réactions de Wassermann des malades mis au traitement bismuthique au cours d'accidents secondaires sont négativées :

Après la première série, dans la proportion de 85 p. 100 (obs. VI, VII, VIII), et *après une seconde série* dans la proportion de 92 p. 100.

Dans la suite du traitement, quelques malades peuvent présenter une irrégularité dans leur courbe sérologique, mais 88 p. 100 sont restés entièrement négatifs (d'après MM. Hudelo et Rabut).

Enfin, le Wassermann positif attaqué par le lipo-bismuth chez les tertiaires cède, dans la règle, assez rapidement au traitement. Il en est de même, et très heureusement, pour ceux qui ont résisté ou faibli avec les arsenicaux.

Les Wassermann irréductibles auraient été réduits dans la moitié des cas par MM. Hudelo et Rabut, avec une seule série, et ce résultat serait resté stable dans la proportion de 60 p. 100. Les autres résistent avec une désespérante ténacité, quel que soit le médicament employé.

*
* *

En somme, l'allure générale des courbes présente une certaine uniformité, qu'on peut traduire en disant que la chute est rapide. Ces courbes sont assez comparables à celles que

l'on obtient avec les médicaments les plus actifs. Louis Fournier écrit même à ce point de vue : « Le Bi lipo-soluble semble l'emporter sur tous les autres modes de traitement de la syphilis. »

On peut dire, en effet, que les réactions négatives de la période primaire restent négatives, que les réactions positives de la période primaire le deviennent rapidement (après une série le plus souvent), que les réactions positives de la période secondaire s'abaissent à la négativité dans la majorité des cas, en deux mois et demi environ.

Parmi celles qui résistent encore au bout de ce délai, un bon nombre deviennent négatives dans les semaines qui suivent, même sans traitement nouveau. La plupart ne résistent pas à une deuxième série d'injections.

*
**

Les résultats sérologiques obtenus avec les lipo-solubles sont-ils plus durables que ceux obtenus avec les arsenicaux ? Il semble que oui, car, observent MM. Guénot et Schwartz, les malades qui ne sont revenus, par négligence, que quatre, cinq ou six mois après une série de piqûres avaient néanmoins conservé leur Wassermann négatif. Contrairement aux arsénobenzènes, dont l'action s'exerce plus rapidement, réalisant ce que l'on appelle « l'ictus thérapeutique », le bismuth, comme l'a fait remarquer Levaditi et son école, semble agir comme médicament « de dépôt », dont l'action, si elle se manifeste plus lentement, se prolonge par contre bien davantage dans le temps. « C'est là, disent MM. Emery et Morin, que la supériorité du bismuth sur l'arsenic s'est affirmé de la manière la plus évidente et la plus constante. »

VI

Mécanisme de l'activité thérapeutique du bismuth lipo-soluble.

L'effet curatif particulièrement rapide des composés bismuthiques oléo-solubles semble indiquer une résorption pour ainsi dire immédiate du bismuth dissous dans les lipoides. Cette résorption s'opère-t-elle par la voie de circulation sanguine ou bien implique-t-elle l'intervention de phagocytes mobiles, lesquels englobent des gouttelettes d'huile bismuthée et peuvent les transporter loin du point d'inoculation? C'est ce qu'il est très difficile de préciser. Cependant, la présence de telles gouttelettes lipoidiques dans les endothéliomes de certains capillaires semble plaider en faveur de la première de ces hypothèses.

Quoi qu'il en soit, à cette première phase de résorption du dérivé lipo-soluble « en nature », succède une seconde phase pouvant durer des semaines, voire même des mois, et caractérisée par une dissociation entre la graisse et le bismuth, réalisant le « potentiel bismuthique optimum », et aboutissant à une absorption intégrale et complète du produit injecté. C'est donc en partie aux dépens du bismuth dissocié et précipité *in situ* que les tissus élaborent les composés protéométalliques spirochéticides, qui assurent l'imprégnation bismuthique de l'organisme et la destruction du virus syphilitique.

VII

Élimination du bismuth lipo-soluble.

L'exploration radiographique a permis de suivre l'élimination ou plutôt l'assimilation des préparations de bismuth.

Déjà, en 1926, Hudelo, Rabut, Nadal, avaient apporté au Congrès de Bruxelles les résultats de leurs recherches com-

paratives par les rayons X sur l'absorption de diverses préparations insolubles, et avaient noté qu'elles se comportaient de façon différente suivant le sel envisagé.

En 1928, Calliot et Montlaur revinrent sur la question. Montlaur montra qu'avec les dérivés lipo-solubles, l'élimination semble plus rapide et que les ombres intra-musculaires sont plus étalées et moins opaques qu'avec les sels insolubles. Chez un malade, une radiographie, pratiquée vingt-deux à vingt-cinq jours après la fin du traitement, a montré seulement très peu d'ombres bismuthiques. Il en a été de même chez plusieurs des sujets traités par M. Fournier et ses collaborateurs.

Par la méthode — la plus sensible — de Girard et Fourneau, pour dépister la quantité de bismuth éliminée de l'organisme, on constate avec les préparations lipo-solubles la présence du bismuth dans l'urine entre cinq à huit heures après l'injection et l'élimination par l'urine peut être dépistée, même après vingt-cinq à trente jours après la cessation de la cure. Cela nous explique la persistance prolongée des modifications de la séro-réaction de Bordet-Wassermann, à la suite du traitement avec le bismuth en solutions complètes, comme l'absence de récides des manifestations cutanées et muqueuses.

Par la même méthode, la présence du bismuth dans le liquide céphalo-rachidien dénote la preuve définitive de l'administration du bismuth lipo-soluble (bivatol) dans le traitement de la syphilis nerveuse. Le bismuth apparaît dans le liquide céphalo-rachidien, après la septième injection, et on le trouve au vingt-cinquième jour après la cessation de la cure (Iliesco, de Bucarest).

VIII

Les accidents de la médication bismuthique.

Ces accidents sont d'ordre général ou local.

A. — Accidents généraux.

Un des plus fréquents est l'*asthénie bismuthique* survenant en général après au moins 3 à 6 injections, mais parfois plus rapidement, surtout avec les préparations solubles ou oléo-solubles.

Le plus habituellement, à la suite d'une injection intempestive d'une certaine quantité de produit dans une veine, on voit survenir un état de malaise général avec fièvre, courbature, parfois éruption ortiée, véritable *grippe bismuthique* rappelant l'ancienne grippe mercurielle.

On a noté également des manifestations cutanées, des érythèmes, voire des érythrodermies. Elles surviennent surtout quand l'arsenic est associé au bismuth et paraissent plus le fait de l'arsenic que du bismuth. L'érythrodermie bismuthique primitive est une rareté.

Du côté du tube digestif, certains ont signalé de la diarrhée, d'autres de la constipation.

Un inconvénient relativement fréquent dû au bismuth liposoluble, plus fréquent même qu'avec l'emploi des préparations insolubles, est la *stomatite bismuthique*. Elle apparaît plus rapidement, mais si on a eu soin d'interrompre le traitement, elle dure moins longtemps que la stomatite du bismuth insoluble. M. Lugardon en a relevé une cinquantaine de cas en trois ans au dispensaire du Professeur Petges. Cette stomatite est bénigne, et on n'a jamais signalé de cas graves avec nécrose ressemblant à la stomatite mercurielle, dite « préhistorique », de Fournier.

Au début de la médication bismuthique on a fait grand

cas des *accidents rénaux*. On savait qu'ils avaient interrompu les anciennes expériences de Balzer. Ils étaient fréquents avec les tartro-bismuthates. Avec les oléo-solubles, ces accidents ne sont nullement à craindre.

MM. Hudelo et Rabut ont retrouvé du côté du système nerveux un certain nombre de manifestations intéressantes.

Les unes, immédiates, sont susceptibles d'être rattachées à un trouble vago-sympathique : vertiges, éblouissements, étourdissements.

Après un court intervalle après l'injection, on note des palpitations, une sensation d'étouffement, des transpirations abondantes et, dans certains cas, des phénomènes congestifs évidents.

On assiste parfois à des parésies momentanées portant sur un côté du corps ou sur les membres inférieurs.

D'autres manifestations apparaissent au cours du traitement. La céphalée n'est pas exceptionnelle. On peut observer de l'agitation nerveuse, des cauchemars, de l'insomnie et, plus fréquemment enfin, des douleurs articulaires et musculaires, portant sur la région lombaire et les genoux.

Tous ces accidents sont transitoires et n'entraînent jamais de fâcheuses conséquences.

Les *bismutho-résistances* cliniques sont très peu nombreuses avec les sels solubles et insolubles, extrêmement rares avec les lipo-solubles. Elles ont fait l'objet de la thèse de Le Nistour (thèse Bordeaux, 1932).

Elles sont constatées plus souvent chez des sujets traités à des doses insuffisantes ou insuffisamment prolongées que chez des sujets traités d'une façon correcte.

Les bismutho-résistances sérologiques, sans doute plus fréquentes, sont, en revanche, beaucoup plus difficiles à interpréter et ne traduisent pas toujours — tant s'en faut — l'existence d'une résistance clinique masquée. Les récidives

se présentent le plus souvent sous l'aspect de syphilides papulo-squammeuses sur la peau et de plaques muqueuses hypertrophiques suintantes, sur les muqueuses. « Cependant, ces cas de bismutho-résistances n'ôtent rien de la valeur thérapeutique du bismuth, qui reste et s'affirme un médicament de premier ordre. »

B. — Accidents locaux.

Au sujet des embolies artérielles bismuthiques, MM. les Professeurs Petges et Joulia, rapportent à la séance du 8 juin 1930, de Strasbourg, cinq cas observés par eux à Bordeaux. Depuis 1924, leur syndrome clinique a été décrit par MM. Freudenthal Nicolau, Barthelemy, Janselme, Sézary, Gougerot, Louste. Broch, dans sa thèse de Bordeaux de 1928, en a fait une étude clinique et anatomique. MM. Petges et Joulia pensent que l'embolie artérielle demeure un accident thérapeutique très rare.

Au Dispensaire de Bordeaux, sur plus de 12.000 injections intra-musculaires, ils n'en ont observé que deux cas, les trois autres cas ayant été observés dans leur clientèle privée. La plupart des observations rapportées par des auteurs différents ont trait à des préparations de bismuth insolubles dans l'huile. Les oléo-solubles sont susceptibles également de provoquer des embolies. Les sels de mercure peuvent aussi les déterminer. On décrit, avec Barthelemy, quatre formes d'embolie artérielle.

- 1° l'exanthème embolique local;
- 2° le placard ecchymotique et phlycténulaire;
- 3° la dermite livedoïde et gangreneuse;
- 4° la gangrène profonde hypodermique et musculaire.

Ces accidents surviennent même après des injections intra-musculaires correctes, avec n'importe quel composé bismuthique. Ce sont des accidents sérieux, imprévisibles, et inévitables. Heureusement qu'ils sont rares.

Mais le plus gros procès qui ait été fait à la médication bismuthique et surtout à la médication bismuthique insoluble, c'est celui des rétentions bismuthiquées au point d'injection, rétention qui a été rendue responsable des abcès. Ils furent, à un moment donné, très nombreux, et leur abondance faillit jeter le discrédit sur une méthode dont les avantages sont par ailleurs évidents. Il faut noter qu'au moins chez quelques sujets des injections mercurielles très antérieures avaient pu jouer un rôle préparant, en altérant les muscles et en les rendant impropres à la transformation *in situ* des médicaments injectés, qui avaient dès lors tendance à former rétention ou abcès. En fait, il est prouvé aujourd'hui que ces accidents proviennent surtout de l'excipient (procédés nouveaux de purification ou de neutralisation de l'huile). En tout cas, si l'on pratique la médication bismuthique intra-musculaire, il faut surtout avoir recours aux sels oléo-solubles, qui ne risquent pas de laisser dans les muscles des dépôts bismuthiques mettant plusieurs années à s'éliminer.

*
* *

S'il nous faut, tout d'abord, établir la balance entre les avantages et les inconvénients que présentent les bismuths lipo-solubles dans ce traitement de la syphilis, nous pouvons, en toute justice, accorder aux avantages, s'appuyant sur des résultats solides et que le recul du temps commence à justifier, une place telle que les inconvénients s'effacent presque devant eux.

S'il nous faut, enfin, donner notre avis, nous disons, avec M. Queyrat, en manière de conclusion à ce chapitre : « Si l'on songe qu'avec ce traitement le malade n'a pas besoin de venir à jeun, que le médecin n'a pas à craindre la crise nitritoïde, la congestion du foie, l'ictère, les éruptions variées, les neuro-récidives, et parfois, malheureusement, la mort du malade, on m'accordera qu'il y a tout avantage, actuelle-

ment, à préférer une préparation bismuthique vraiment active, comme celle que j'ai employée, à la préférer aux arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis, étant donné surtout que l'action de quelques-uns de ces arsénobenzènes est fort aléatoire maintenant et que le nombre des cas d'arsénorésistance ne cesse de s'accroître. C'est ce qui fait que moi-même, qui ne suis pas suspect d'hostilité à l'égard des arsénobenzènes, qui les a employés pendant de longues années et défendus à une époque où il y avait quelque mérite à le faire, je leur préfère actuellement le bismuth, particulièrement sous la forme oléo-soluble que j'ai indiquée, dans le traitement de la syphilis et, en agissant ainsi, je ne fais qu'obéir à l'inéluctable loi du progrès. »

CONCLUSIONS

I. — Depuis trente-trois ans que les arsénobenzènes sont entrés dans la thérapeutique antisyphilitique, ils se sont affirmés comme des médicaments précieux, se rapprochant, à doses élevées, comme le voulait Ehrlich, de « la therapia sterilisans magna », sans l'atteindre à la vérité.

II. — La stérilisation du syphilitique n'est obtenue que par un traitement précoce, progressif, intensif, prolongé (Petges); progressif par prudence.

III. — Les arsénobenzènes sont surtout de merveilleux prophylactiques de la syphilis, effaçant vite les accidents spécifiques, dont les tréponèmes disparaissent après la première injection; cicatrisant le chancre et les accidents secondaires en quelques jours, ce qui a une portée sociale considérable.

IV. — Leur force curative est grande aussi, mais elle paraît inférieure à leur valeur prophylactique. Il faut soutenir leur action par l'appoint de cures de sels de bismuth et de mercure. Actuellement, il ne saurait plus être question d'un traitement exclusif par les arsénobenzènes, à moins d'en administrer des doses très élevées et un total considérable.

V. — Leur mode d'administration a évolué. Voie sous-cutanée au début, vers 1910, la première qu'Ehrlich ait envisagée pour le salvarsan (606) et qu'il a fallu abandonner; voie intra-veineuse ensuite pour le salvarsan, ou arsénoben-

zol, puis pour le néo-salvarsan ou novarsénobenzol. Cette voie intra-veineuse, plus délicate dans son application, nous paraît en défaveur; nous n'osons dire de plus en plus abandonnée par les médecins praticiens, et même par les syphili-graphes, et non des moindres, rendus circonspects par la crainte de certains accidents, frénateurs des audaces et des responsabilités prises dans le cabinet.

VI. — A la haute valeur thérapeutique des arsénobenzènes répond une toxicité éventuelle (organotropes au minimum, parasitotropes au maximum, selon le plan d'Ehrlich), mais, parfois, exagérément organotropes provoquant alors des accidents : soit immédiats, passagers, généralement bénins, parfois graves, surtout en apparence (crise nitritoïde); soit des accidents tardifs, toujours sérieux : apoplexie séreuse du troisième jour, érythrodermies, purpuras, ictères, morts.

VII. — Les accidents nerveux : paralysies générales précoces, myélites, paraplégies, encéphalopathies, sont plus fréquemment signalés qu'autrefois. Leur fréquence paraît liée à l'application de traitements incomplets, à doses insuffisantes ou trop espacées.

VIII. — Il ne faut cependant pas exagérer la fréquence et la gravité de ces accidents, en proportion du nombre considérable de malades traités par les arsénobenzènes. La recherche des contre-indications, la connaissance approfondie du mode d'administration de ces médicaments, diminuent en réalité les chances d'accidents et les réduisent souvent à des incidents plus ennuyeux et dramatiques que graves.

IX. — L'arséno-résistance, de plus en plus fréquente, semble reconnaître comme cause soit une résistance acquise du tréponème, soit une modification dans la composition du médicament, que l'on a rendu moins parasitotrope à mesure que l'on cherchait à le rendre moins organotrope.

X. — L'arséno-résistance de M. Milian, l'arséno-fixation de M. Ravaut, sont caractérisées par l'apparition, provoquée par les arsénobenzènes mal administrés, de lésions nerveuses d'organo-fixations imprévues et survenant au cours du traitement. Ces complications sont souvent observées et signalées.

XI. — Ces dangers et ces défaillances de la médication arsenicale, qui apparaissent plus nombreux depuis quelques années, ont amené MM. Levaditi, Fournier, Schwartz, Clément Simon à introduire et à préconiser les préparations bismuthiques dans la thérapeutique antisypilitique.

XII. — Les sels insolubles n'ont pas permis à cette thérapeutique bismuthique de se développer jusqu'à prétendre à la première place dans le traitement de la syphilis.

L'apparition des sels lipo ou oléo-solubles de bismuth paraît entraîner une évolution déjà marquée. Ils gagnent le terrain que les arsénobenzènes perdent.

XIII. — Eux aussi peuvent prétendre à stériliser aussi vite que les arsénobenzènes un organisme syphilitique.

Par eux, on voit, microscopiquement et cliniquement :

1° La cicatrisation des accidents après disparition rapide des tréponèmes;

2° L'absence de bismutho-résistance et de bismutho-fixation; du moins nous n'en avons pas observé ni pu trouver d'exemples dans la pratique hospitalière du dispensaire ou du cabinet du Professeur Petges;

3° Une action sérologique plus constante et plus soutenue qu'avec les arsénobenzènes.

XIV. — Il est difficile de préjuger de la situation réciproque des arsenicaux et des bismuthiques dans l'avenir. Ici

encore, établir des préséances est chose vaine aux yeux du clinicien soucieux de bien manier la gamme des antisyphilitiques mis actuellement à sa disposition. Il doit moins penser aux médicaments qu'au malade, et selon la juste conception de M. le Professeur Audry, se souvenir « que l'on ne doit pas avoir un traitement systématique de la syphilis, chaque syphilitique exige son traitement ».

Vu : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
G. PETGES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 29 mars 1933.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABITBOUL (Mayer-Henry). — Contribution à l'étude étiologique et pathogénique des ictères post-arsénobenzoliques (Thèse Bordeaux, 1920-1921).
- ARISTOFF. — Contribution à l'étude des syphilis arséno-résistantes. Thèse Paris, 1930.
- AUBERTIN. — Purpuras arsénobenzoliques. *Monde médical*, n° 698, 15 nov. 1926, p. 885.
- AUBRY. — Recherche du bismuth dans l'urine. *Journ. de pharm. et de chir.*, janv. 1922, t. XXV, p. 15.
- AUTISSIER (P.). — Contribution à l'étude des accidents sanguins postarsénobenzoliques. Thèse Paris, 1931.
- BACQUELIN. — Etude critique des arséno-résistances et des arséno-récidives cliniques. Thèse Paris, 1931.
- BARBAROUX. — Sur un traitement arsenical par la voie buccale en syphilis infantile. Thèse Bordeaux, 1927-1928.
- BARTET. — Urticaire consécutive à des injections de novarsénobenzol et de l'intensité proportionnelle aux doses injectées. *Ann. de dermat. et syphil.*, année 1918-1919, t. 7, p. 471.
- BARTHELEMY. — Données expérimentales de l'arséno-résistance. *Journ. méd. franç.*, août 1931, p. 268.
- Syphilis du système nerveux et arséno-résistance. *Journ. méd. franç.*, août 1931, p. 290.
- BARTHÉLEMY et RABUT. — Le traitement des syphilis arséno-résistantes. *Journ. méd. franç.*, août 1931, p. 294.
- BONNET. — Sur la fréquence actuelle des syphilis arséno-résistantes. *Lyon médical*, 4 sept. 1927, p. 412.
- BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1920.

- BOUTELIER. — Les éruptions érythémateuses post-arsénicales. *Gaz. des hôp.*, 1923, p. 253.
- BRIN. — Les érythrodermies post-arsénobenzoliques. *Rev. méd. franç.*, avril 1920, p. 491.
- CARNOT. — Les érythrodermies arsénobenzoliques et les accidents précoces et tardifs de la médication arsenicale. *Journ. des Praticiens*, n° 23, 8 juin 1924, p. 369.
- CHAUSSET. — A propos de l'arsénothérapie. *Concours médical*, 24 juin 1929, p. 1899.
- COHEN. — Etude clinique des syphilis arséno-résistantes. *Journ. méd. franç.*, août 1931, p. 276.
- CUILLERET. — Allergie et accidents chimiothérapiques. Thèse Lyon, 1931.
- DANYSZ. — 1° Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les critères anaphylactiques; — 2° Les causes de l'intolérance arsénobenzolique et les moyens de les éviter. In *C. R. de l'Acad. des sciences*, 16 déc. 1916, p. 246 et 535.
- DELPY. — Mort par apoplexie séreuse après une injection de novar. *Maroc médical*, n° 85, juill. 1929, p. 477.
- DERENNES. — Accidents consécutifs aux injections d'arsénobenzènes. *Le Siècle médical*, 1926, p. 249.
- DIRCKS-DILLY CHABARDÈS. — Sur un cas d'accidents nerveux survenus après injections de novarsénobenzol. *Gaz. hebdomadaire de sc. méd. de Bordeaux*, n° 14, 13 avril 1930, p. 321.
- DROUIN. — Sels solubles et insolubles de Bi en syphilis. *Concours médical*, 26 déc. 1926, p. 26-38.
- DUPÉRIÉ et CADENAULE. — Crise nitritoïde immédiate, apoplexie séreuse et érythrodermies desquamatives. Soc. méd. et chir. de Bordeaux, séance du 12 janv. 1924.
- EHRLICH. — La chimiothérapie. XVII^e Congrès international de Londres, 1913.
- EHRLICH et HATA. — Chimiothérapie des spirilloses, 1911.
- EMERY (E.) et MORIN (A.). — Le bismuth va-t-il remplacer le mercure et l'arsenic dans le traitement de la syphilis ? *La Clinique*, Paris, 1922, XVII, p. 15.

- EMERY (E.) et MORIN (A.). — Etat actuel de la thérapeutique bismuthique de la syphilis. *Paris médical*, 1922, XLV, p. 509-515.
- EMERY (E.), RASIS et MORIN (A.). — Quelle place convient-il de faire au bismuth dans le traitement de la syphilis. *Bull. soc. derm. et syphil. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 937.
- Action du bismuth sur les réactions sérologiques. *Rev. de derm. et syphil. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 1010.
- EVARD. — Sur deux accidents hémorragiques graves post-arsénobenzoliques. *Ann. des mal. vénér.*, 1924, p. 97.
- FAVORY (A.). — Accidents oculaires dus aux arsénobenzols. *Le Progrès médical*, n° 6, 8 févr. 1930, p. 247.
- FLANDIN (Ch.). — Accidents de l'arsénobenzothérapie. *Progrès médical*, n° 22, 28 mai 1932, p. 962.
- FOURNIER (L.), GUÉNOT, SCHWARTZ et YOVANOVITCH. — Traitement de la syphilis par le bismoxyl et par le complexe bismuth-nucléine. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1924, t. XXXVIII.
- FOURNIER (L.), GUÉNOT et SCHWARTZ. — Traitement de la syphilis par le bismuth lipo-soluble. *Bull. Soc. derm. et syphil.*, 18 juill. 1928, p. 602.
- GALLIOT (A.). — Les différentes préparations bismuthiques employées comme antisypilitiques. *Paris médical*, 1923. XLVII, p. 577-579.
- GATÉ (J.) et ROUSSET (J.). — A propos des accidents hémorragiques dans la thérapeutique novarsénobenzolique. Leur polymorphisme clinique et hématologique. *Lyon médical*, n° 18, 5 mai 1929, p. 560.
- GAUCHER et LEVY-FRANCKEL. — Récidives de la syphilis après un traitement par le 606. *Ann. des mal. vénér.*, janv. 1913, p. 34.
- GERAY. — Syphilis arsénorésistantes et arsénorécidivantes guéries par le bismuth. Thèse Paris, 1924.
- GOUGEROT. — Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie. *Journ. des Praticiens*, 1925, p. 737.
- Polyintolérance aux antisypilitiques. *Paris médical*, 1926, p. 220.

GOUGEROT. — Bismuthothérapie, indications et contre-indications, produits et mode d'emploi. *Rev. gén. de chir. et de thérap. de Paris*, 1923. XXXVII, p. 257-273.

— Syphilis demi-arséno-résistante. Utilité des associations et alternances médicamenteuses dans le traitement des syphilitiques. *Bull. gén. de thérap.*, 1924, CLXXXV, p. 49.

GOUGEROT et BERTILLON. — Traitement des accidents précoces de l'arsenic par l'éosinate de cocsium. (*Bull. de la Soc. franç. de dermat. et syphil.*, 9 déc. 1926, p. 691.)

HOSFORD. — Arsenical optical neurites with special reference to syphilis case reports. *California Ect. West Med.*, 27, 797, déc. 1927.

HUDELO et BARBÉ. — Diplégie faciale survenue au cours du traitement anénobenzolique (914) six semaines après l'apparition du chancre. *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, n° 34, p. 726, nov. 1927.

HUDELO et JOLIVET. — Syphilis acquise récidivante malgré des cures répétées de 606 chez un malade présentant des stigmates de syphilis héréditaire. *Soc. de dermat. et syphil.*, 1941.

HUDELO et RABUT. — Résultats sérologiques de la médication bismuthique. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 8 juin 1930, p. 1007.

— De quelques accidents de la bismuthothérapie. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 8 juin 1930, p. 1023.

— Erythrodermie arsenicale avec œdème consécutive à l'emploi du sulfarsénol. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, mai 1930, p. 347.

HUFNAGEL. — Récidives des lésions contagieuses au cours de la syphilis. *Soc. de dermat. et syphil.*, juill. 1925.

ILIESCO. — Sur l'efficacité des diverses préparations bismuthiques expérimentées dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, séance du 8 juin 1930, p. 890.

IZAR (B.). — Caractères de l'hypersensibilité au stovarsol (*Paris médical*, LVII, 1925, p. 139.

JEANSELME. — Des exanthèmes post-arsénobenzoliques. *Journ. des Praticiens*, 30 mars 1927, p. 295.

- JEANSELME et POMARET. — Etude expérimentale des phénomènes de choc produits par les arsénos et novarsénobenzènes. *Ann. de méd.*, t. 10, n° 6; déc. 1921, p. 476.
- JUNG. — Néosalvarsan et tension artérielle. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1931, t. 106, p. 666.
- JUSTER, cité par GONIN (le facteur sympathique de la crise nitroïde, crise vagotonique. *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, avril 1922, p. 168.
- KISLITCHENKO. — Sur les récidives de la syphilis dans son traitement par le bismuth. *Ann. des mal. vénér.*, juin 1926, p. 442.
- KITCHEVATZ. — La syphilis résistante. *Ann. des mal. vénér.*, XXI, 1926, p. 184.
- KLAUDER. — Les aspects cliniques des réactions cutanées à la suite de l'emploi des arsénobenzols. *The Journ. of the amer. med. Assoc.*, n° 12, 22 mars 1924, p. 173.
- LACAPÈRE. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux et les préparations bismuthiques (5^e éd.), Paris, 1925, p. 342.
- Réflexions sur l'acétylarsan. *Ann. des mal. vénér.*, XXI, 1926, p. 176.
- Quelques échecs des arsénobenzènes. *Soc. dermat.*, 8 mai 1924.
- LACAPÈRE et LEPINAY. — Eruptions artificielles localisées à la suite d'injections d'arsénobenzènes. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, 1923, p. 149.
- LACASSAGNE et LEBŒUF. — Comment expliquer l'arséno-résistance. *Journ. méd. franç.*, août 1931, p. 272.
- LAMOUREUX. — L'acétylarsan dans le traitement de la syphilis. *Marseille médical*, nov. 1929.
- LAVAUX. — Etude sur l'arséno et la mercuro-résistance. Thèse Paris, 1921.
- LEGRAIN. — Les accidents cutanés des arsénobenzols. *Rev. méd. franç.*, 1920, n° 4.
- LE NISTOUR. — La bismutho-résistance au cours du traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1933.

- LEREDDE. — Sur quelques accidents bénins, graves et mortels dus à l'arsénobenzol. *Journ. des Praticiens*, 18 janvier 1919, p. 58.
- Sur un cas de mort après le 914 (Soc. de dermat. et syphil., 1922, p. 363.
- LESPINNE. — Purpuras post-arsénobenzoliques (*Bruxelles médical*, 15 juin 1922, p. 399.
- LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis, Paris, Masson, 1924.
- LEVADITI et LÉPINE. — Etude du pouvoir préventif du bismuth dans la syphilis expérimentale du singe. *Bull. Soc. de dermat. et syphil.*, séance du 8 juin 1930, p. 927.
- LÉVADITI, NICOLAU (S.), SALGUE (Mlle) et SCHOEN (Mlle). — Mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis. *C. R. Acad. des sciences*, 27 oct. 1924, t. CLXXIV, p. 939.
- LEVADITI et SCHOEN (Mlle). — Etude expérimentale du bismuth lipo-soluble. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 12 juill. 1928, p. 587.
- LEVY (G.). — Recherches sur l'action tréponémicide comparée des divers sels bismuthiques et des arsénobenzènes. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, 8 juin 1930, p. 877.
- LEVY-BING. — Le 606 ne stérilise pas la syphilis. *Ann. des mal. vénér.*, 1924.
- LOISELET (M.-L.), REYNAUD. — La stérilisation de la syphilis primaire et secondaire par les arsenicaux (arsaminol). *Ann. des Lab., clin.*, nov. déc. 1929.
- LORTAT-JACOB et ROBERTI. — Le bismuth et la réaction de Bordet-Wassermann. *Bull. Soc. de dermat. et syphil.*, 8 juin 1930, p. 1004.
- Traitement d'attaque de la syphilis par le bismuth. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, Strasbourg, 8 juin 1930, p. 935.
- LORTAT-JACOB et SOLENTE. — Association d'arséno-résistance et de négativité du B.-W. au cours de syphilis récentes. *Soc. de dermat. et syphil.*, mai 1928, p. 630.
- LOUSTE (A.). — Le mercure dans le traitement de la syphilis acquise. *Monde médical*, n° 820, 1^{er}-15 déc. 1922, p. 1054.

LUMIÈRE (A.). — A propos de la sensibilisation anaphylactique
Presse médicale, 13 déc. 1926, p. 1574.

MACKIÉWIEZ. — Accidents consécutifs à l'emploi des arsénobenzènes. *Infirm. franç.*, Paris, 1925, III, p. 490.

MAGIMEL (G.). — Traitement de la syphilis par le bismuth. Thèse
Bordeaux, 1926.

MARTIN. — L'arséno-résistance au cours du traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1931.

MELON (E.-G.). — Les accidents immédiats de l'arsénobenzol.
Thèse Bordeaux, 1919.

MILIAN. — Arsénobenzol, érythèmes et rubéole. *Paris médical*,
11 août 1917, p. 131.

— Syphilis, réaction d'Herxheimer, biotropisme microbien.
Paris médical, 31 juill. 1920, p. 91.

— Les érythèmes arsenicaux du neuvième jour. *Rev. de méd.*,
1920, t. 37, p. 221.

— Les arsenicaux trivalents dans le traitement de la syphilis.
Monde médical, n° 820, 1^{er}-15 déc. 1932, p. 1031.

— Arséno-résistance des tréponèmes, sensibilisation de l'organisme par les traitements arsenicaux prolongés. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 1910.

— Etat actuel de la question des arsénobenzènes, *Paris médical*, 1919.

— Paralysie arsenicale de l'accommodation. *Rev. franç. de dermat. et vénér.*, 6, 349, juin 1930.

MOLESWORTH (E. H.). — Résistant syphilis controlled by bismuth injections. *Med. Journ. Australia, Sydney*, 1923, I, 529.

MONTLAUR. — Avantages et inconvénients des arsénobenzènes. *Congrès médical*, n° 40, 10 mars 1929, p. 741.

MONTLAUR et PICOU. — Sur les composés bismuthiques solubles dans l'eau. *Bull. Soc. dermat. et syphil. Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 871.

MOURADIAN. — La grande résistance des Arméniens vis-à-vis des novarsénobenzènes. *Ann. des mal. vénér.*, XIX, 1924, p. 196.

- MOURADIAN. — Action néfaste du traitement arsénobenzolique sur la tuberculose chez les syphilitiques tuberculeux. *Ann. des mal. vénér.*, XIX, 1924, p. 649.
- MOUQUIN et FLEURY. — Deux cas de granulocytose chez des syphilitiques traités par le novarsénobenzol et le bismuth. *Soc. méd. des hôp.*, 7 juin 1929.
- NARDELLI. — Recherches sur la réactivité de la peau, dans deux cas de dermatite par l'arsénobenzol. *Giorn. ital. di dermat. i sifil.*, avril 1928.
- NICOLAS (J.) et LACASSAGNE (J.). — Arséno-résistance et bismuthothérapie. *Bull. Soc. de dermat. et syphil. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 957.
- NICOLAS et LACASSAGNE. — Syphilis arséno-résistante. *Marseille médical*, 15 mars 1928.
- NICOLAS, LACASSAGNE et FROMENT. — Les syphilis novarséno-résistantes. *Presse médicale*, n° 31, 16 avril 1930, p. 513.
- NICOLAS, MASSIA et LACASSAGNE. — Sur la fréquence croissante des syphilis arséno-résistantes dans la région lyonnaise. *Bull. Soc. de dermat. et syphil.*, 1928.
- NICOLAU. — Contribution à l'étude de la bismuthothérapie dans la syphilis. *Bull. Soc. de dermat. et syphil. Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 949.
- ORY. — Paralysie arsenicale du cubital. *Liège médical*, n° 24, 12 juin 1927, p. 467.
- ORPHANIDES. — La résistance des différentes races aux arsénobenzènes. *Ann. des mal. vénér.*, XIX, 1924, p. 510.
- PAN. — La réinfection syphilitique, et en particulier la réinfection en cours de traitement. Thèse Bordeaux, 1930.
- PASSERIEUX. — Le tréparsol dans le traitement de la syphilis. Thèse Bordeaux, 1927.
- PAUTRIER. — Eruption érythémato-pigmentée disséminée sur l'ensemble des téguments, et lichens circinés apparus au cours d'un traitement novarsénical. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, 1925, p. 233.
- PAUTRIER et ROEDERER. — Neuro-récidive consécutive à un traitement antisyphilitique insuffisant et érythrodermie exfo-

- liante généralisée provoquée par le novarsénobenzol administré par la voie sous-cutanée. *Bull. de la Soc. franç. dermat. et syphil.*, févr. 1924.
- PETGES (G.). — Place de la médication bismuthique dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.* Strasbourg, 8 juin 1930, p. 962.
- Lutte contre la syphilis. Les traitements actuels de la syphilis. Extrait du *Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 mars 1929.
- Hépatite grave d'origine novarsénobenzolée. Guérison. *Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, LIII, n° 32, 7 août 1932, p. 498.
- PETGES (G.), COTTU, GRATIOT. — Accidents dus au néo-arsénobenzol. 7 cas d'accidents nerveux. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1918, p. 293.
- PETGES (G.) et JOULIA. — Au sujet des embolies artérielles bismuthiques. Relations de 5 cas. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, Strasbourg, 8 juin 1930, p. 1016.
- PETGES (G.), JOULIA, PETGES (A.). — Sur quelques cas de réactions de Wassermann positives persistantes du sang. *Bull. Soc. de dermat. et syphil.*, 1932, p. 1046.
- PETGES (G.) et MAGIMEL. — La valeur des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 juill. 1927.
- PINARD (M.), BUVAT, VILLEY-DESMESERETS. — Confusion mentale consécutive à un traitement mixte, arséno-bismuthique. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.* Strasbourg, 8 juin 1930, p. 1061.
- PINARD (M.), VERNIER et VERSINI. — Syphilis arséno-résistante, apparition après un traitement intensif de syphilides érosives, de syphilides psoriasiformes, et ensuite de psoriasis typique. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, janv. 1929, p. 34.
- PINARD et CORBILLON. — Erythrodermie arsenicale. Guérison rapide par des injections fortes d'extrait hépatique. *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, n° 38, p. 32, janv. 1931.

- PINARD (M.). — Sur la bismuthothérapie. *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.* Strasbourg, 8 juin 1930, p. 964.
- PINARD et DEGUIGNARD. — Syphilis expérimentale chez l'homme, arséno-résistante. *Soc. méd. des hôp.*, nov. 1921.
- POMARET. — Qu'est-ce que la crise nitritoïde. *La Médecine*, nov. 1921, p. 107-108.
- PONCE DE LÉON. — Contribution à l'étude du bismuth en syphiligraphie. Thèse Paris, 1924.
- QUEYRAT. — Deux cas de syphilis traités exclusivement par le bismuth dès la période préhumorale. *Bull. Soc. dermat. et syphil.*, 12 mars 1931, p. 458.
- RABUT. — Le purpura au cours des intoxications par le novarsénobenzol. *Presse médicale*, 1922, p. 810.
- RABUT et MOUZON (J.). — Myélite à la suite de novarsénobenzol. *Bull. de la Soc. de dermat. et syphil.*, 10 nov. 1932, p. 1423.
- RAVAUT. — Le traitement de la syphilis nerveuse. *Monde médical*, n° 820, déc. 1932, p. 1013.
- Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de trois à cinq jours après la deuxième injection de 606. *Bull. et mém. de la Soc. de méd. des hôp. de Paris*, 1911, t. 32, p. 365.
- Récidives après traitement de la syphilis récente par le salvarsan. *Presse médicale*, sept. 1913, p. 1011.
- Récidive *in situ* d'un chancre syphilitique vingt jours après la fin d'un traitement par le salvarsan et le mercure. *Ann. dermat. et syphil.*, 1913.
- RENAUD. — Les composés bismuthiques. *La Vie médicale*, 25 févr. 1927, p. 371.
- ROCAZ, LARTIGAUT-LASSERRE. — Maladie de Parrot, traitée par le quino-bismuth. *Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, 10 sept. 1929.
- ROEDERER. — Bismuth et arséno-résistance. *Prat. méd. franç.*, 1925, p. 256.
- SARRAMAGNA. — L'aréplexie achilléenne au cours des traitements novarsénicaux. L. Arnette, libraire, Paris, 1923.

- SCHWARTZ. — La bismuthothérapie de la syphilis dans le service du docteur Louis Tournier à l'Hôpital Cochin (1921-1930). *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphil.*, Strasbourg, 8 juin 1930, p. 973.
- SEDAN. — Paralyse transitoire précédivante des deux droits externes après injections de novarsénobenzol. *Bull. de la Soc. d'opht. de Paris*, p. 9-82, févr. 1928.
- SEZARY. — L'arsenic pentavalent dans le traitement de la syphilis. *Monde médical*, n° 820, 15 déc. 1932, p. 1041.
- Le traitement de la syphilis. 1 vol. de la collection des Initiations médicales, 1930.
 - Le traitement arséno-bismuthique de la syphilis. *Prat. méd. franç.*, 1923, n° 7, p. 275.
 - L'opportunité de la ponction lombaire chez les syphilitiques. *Paris médical*, 1^{er} octobre 1921, p. 276.
 - Les complications cutanées du traitement arséno-bismuthique. *Le Progrès médical*, 1929, n° 44, p. 1891.
 - Les principes du traitement de la syphilis nerveuse. *Monde médical*, 1926, n° 699, p. 984.
 - Prophylaxie et traitement de la syphilis héréditaire. *Progrès médical*, 1932, n° 22, p. 956.
- SEZARY et BARBÉ. — Traitement de la syphilis nerveuse par l'arsenic pentavalent. *Le Progrès médical*, 1923, p. 453.
- SEZARY et POMARET. — Principes du traitement arséno-bismuthique de la syphilis. *Le Progrès médical*, 23 févr. 1922.
- SEZARY, PERNET et GALLERAND. — L'activité et la pathologie du bismuth dans le traitement de la syphilis. *Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.* Strasbourg, 8 juin 1930, p. 879.
- SICARD (J.-A.). — 606 et méningotropisme. *Prov. méd.*, Paris, 1911, XXII, p. 455-457.
- SICARD (J.-A.) et BIZARD. — 606 et neurotropisme d'alarme (petit neurotropisme). *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1911, 3^e série, XXXI, p. 264-269.
- CLÉMENT-SIMON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. *Monde médical*, n° 820, 1^{er}-15 décembre 1932, p. 1066.

CLÉMENT-SIMON. — Deux ans et demi de pratique de bismuth lipo-soluble. *Bull. Soc. dermat. et syphil. de Strasbourg*, 8 juin 1930, p. 903.

CLÉMENT-SIMON et BRALEZ. — Les bismuths lipo-solubles dans le traitement de la syphilis. *Ann. des mal. vénér.*, 7^e série, t. I, n° 1, janv. 1930, p. 20.

— Bismutho-résistance. *Soc. dermat. et syphil.*, 14 mars 1925.

CLÉMENT-SIMON, BRALEZ et DEMOLY. — Essai de traitement de la syphilis par les sels organiques de bismuth solubilisés dans l'huile. *Soc. dermat. et syphil.*, 19 avril 1928.

SPILLMANN. — Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. Rapport au II^e Congrès des dermatologistes et des syphiligraphes de langue française, Strasbourg, 1923.

SPINETA. — Bismuth. Thèse Paris, 1923.

TARANTELLI. — Considérations cliniques et recherches expérimentales sur un cas de syphilis arséno-résistante primaire. *Ann. de dermat. et syphil.*, 1929.

TERRIEN. — Les complications oculaires après l'emploi des arsénobenzènes. *Arch. opht.*, n° 9, 1929.

THOREL. — Bismutho-résistance. *Bull. de la Soc. de dermat. et syphil.*, Strasbourg, 8 juin 1930, p. 960.

TZANCK. — Accidents des médications antisypilitiques. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1927, t. 97, p. 685.

— Erythrodermie arsénobenzolique (intoxication, biotropisme ou intolérance). *Soc. franç. de dermat. et syphil.*, 1930, p. 578.

ULLMAN. — Sur l'exanthème arsenical dans l'intoxication chronique ou aiguë. *Klin. Wochenschr.*, n° 32, 8 août 1931.

VIGNAL. — La voie sous-cutanée dans l'administration des arsénobenzènes. Thèse Bordeaux, 1923.

VRIGNAUD. — Les arsenicaux pentavalents, et en particulier l'arsaminol dans le traitement de la syphilis. Thèse de Bordeaux, 1930.

WATRIN. — A propos de deux cas de mort au cours d'un traitement par intra-veineuses arsenicales. *Bull. de la Soc. dermat. et syphil.*, Nancy, 22 juin 1928, p. 511.

- WEISSE, BACH (N.) et BASCH (G.). — Sensibilité multiple aux médicaments antisyphilitiques spécialement au bismuth et à l'arsenic. *Bull. Soc. de dermat. et syphil.* Strasbourg, 8 juin 1930, p. 1057.
- WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse médicale*, 4 mars 1922, n° 18, p. 189.
- YEN. — Contribution à l'étude du traitement de l'hérédo-syphilis par l'idobismuthate de quinine. Thèse Bordeaux, 1924.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
HISTORIQUE	16
CHAPITRE PREMIER : Etude générale de la médication arsenicale.	21
I. — <i>Arsénicaux trivalents</i>	21
A. — Le 606	21
B. — Le 914	22
C. — Le sulfarsénol	24
D. — Autres arsénobenzènes	24
II. — <i>Arsénicaux pentavalents</i>	25
III. — <i>Voies et mode d'administration des arsénobenzènes.</i>	27
A. — Voie intra-veineuse	28
B. — Voie sous-cutanée	31
C. — Voie buccale	33
D. — Voie intra-musculaire	33
E. — Voie rectale	33
F. — Voie intra-rachidienne	33
IV. — <i>Conduite du traitement</i>	36
A. — Doses	36
B. — Intervalle des injections	37
C. — Technique et rythme du traitement par les arséno- benzènes	38
Méthode de Pollitzer	39
D. — Le contrôle	42
E. — Les résultats	43
V. — <i>Les traitements prophylactiques</i>	43
A. — Chez l'adulte	43
B. — Chez les hérédo-syphilitiques	44

	Pages
VI. — <i>Traitement de la syphilis héréditaire</i>	45
VII. — <i>Nocivité des mauvais traitements</i>	46
VIII. — <i>Les médications conjuguées</i>	47
IX. — <i>Indications et contre-indications des arsénobenzènes</i> ..	50
A. — <i>Indications</i>	50
B. — <i>Contre-indications</i>	51
X. — <i>Transformations de l'arsenic dans l'organisme</i>	51
XI. — <i>Elimination des arsénobenzènes</i>	52
CHAPITRE II. — <i>Les avantages et les inconvénients des arsénobenzènes trivalents et pentavalents</i>	54
I. — <i>Les avantages</i>	54
II. — <i>Les inconvénients</i>	57
A. — <i>Accidents consécutifs à l'administration des trivalents</i>	61
B. — <i>Accidents consécutifs à l'administration des pentavalents</i>	73
III. — <i>Pathogénie de ces accidents</i>	76
IV. — <i>Les causes des troubles observés après l'inspection des produits du groupe du novarsénobenzol et les moyens de les éviter</i>	86
V. — <i>Traitement des accidents</i>	92
A. — <i>Mesures préventives</i>	92
B. — <i>Traitement curatif</i>	94
CHAPITRE III. — <i>L'arséno-résistance</i>	96
I. — <i>Historique</i>	96
II. — <i>Considérations générales sur l'arséno-résistance</i>	98
III. — <i>Limites de l'arséno-résistance</i>	99
IV. — <i>Observations types de syphilis arséno-résistantes</i>	100
V. — <i>Etude et formes cliniques de l'arséno-résistance</i>	107
A. — <i>Arséno-résistance larvée</i>	108
B. — <i>Arséno-récidive</i>	110
C. — <i>Arséno-résistance caractérisée</i>	123
D. — <i>Arséno-activation</i>	127
VI. — <i>La réinfection syphilitique</i>	135
VII. — <i>Diagnostic</i>	139
VIII. — <i>Pronostic</i>	142

	Pages
IX. — <i>Pathogénie de l'arséno-résistance</i>	143
A. — Le terrain	143
B. — Le tréponème	150
C. — Le médicament	154
X. — <i>Traitement de l'arséno-résistance</i>	155
A. — Traitement curatif	155
B. — Traitement prophylactique	156
CHAPITRE IV	159
I. — <i>Le traitement d'attaque de la syphilis par les sels de bismuth et en particulier par les bismuths lipo-solubles</i> ..	159
II. — <i>L'action du bismuth lipo-soluble sur les manifestations syphilitiques</i>	166
A. — Sur les manifestations primaires. Observations ..	168
B. — Sur les manifestations secondaires. Observations ..	178
C. — Sur la syphilis tertiaire et viscérale	180
III. — <i>Application du bismuth lipo-soluble dans le traitement de la syphilis de la femme enceinte et du nouveau-né</i>	182
IV. — <i>Arséno-résistance et bismuthothérapie</i>	183
V. — <i>L'action du bismuth lipo-soluble sur les réactions sérologiques</i>	184
A. — Syphilis primaire à sérologie négative	185
B. — Syphilis primaire à sérologie positive	185
C. — Syphilis secondaire	187
VI. — <i>Mécanisme de l'activité thérapeutique du bismuth lipo-soluble</i>	189
VII. — <i>Élimination du bismuth lipo-soluble</i>	189
VIII. — <i>Les accidents de la médication bismuthique</i>	191
A. — Accidents généraux	191
B. — Accidents locaux	193
CONCLUSIONS	197
BIBLIOGRAPHIE	201

